

Année 1936

N°

THÈSE 137
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

par

GÉRAUD Louis Henri

né le 1^{er} Mars 1909 à Salles-Curan (Aveyron)

UNE MÉDICATION SUBSTITUTIVE DE L'IODE
LE RHODANATE DE POTASSIUM

Président : M. Loeper, Professeur

Année 1936

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

GÉRAUD Louis Henri

né le 1^{er} Mars 1909 à Salles-Curan (Aveyron)

UNE MÉDICATION SUBSTITUTIVE DE L'IODE
LE RHODANATE DE POTASSIUM

Président : M. Loeper, Professeur

LE DOYEN. . . G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	Robert DEBRÉ
Parasitologie et histoire naturelle médicale ...	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAINEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
Clinique médicale	LOEPER
	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBÉ
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Cliniques des maladies du système nerveux ...	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE
	CUNÉO
Clinique chirurgicale	GOSSET
	GRÉGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie..	OMBRÉDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGEANT
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
	HOVELACQUE
	MULON
Professeurs sans chaire	VERNE
	MOCQUOT
	OLIVIER

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ERNARD Henri..Pathologie médicale
ERNARD Etienne Pathologie médicale
USTIN-BESANÇON Hydrologie,
OULINPathologie médicale
ULLIARDHistologie
ATHALAPathologie médicale
HEVALLIER ..Pathologie médicale
OGNONPhysique
EYUrologie
ALLIARDParasitologie
ASTINELBactériologie
E GAUDART D'ALLAINES Pathologie
 chirurgicale
AYETPhysiologie
IROUDHistologie
AGUENAU ...Pathologie médicale
ALPHENOto-rhino-laryngologie
AZARDPharmacologie
UGUENINAnatomie pathologique
DANNONHygiène
ABBÉ (Henri) ..Chimie biologique
ACOMMEObstétrique
ANTUÉJOUL ..Obstétrique

MM.

LAROCHE (Guy) Pathologie médicale
LEMAIRE Pathologie expérimentale
LEVEUF Pathologie chirurgicale
Mlle J. LÉVY ... Pharmacologie
LÉVY-VALENSI Neurologie et psychiâtrie
MOREAU Pathologie médicale
MOULONGUET Pathologie chirurgicale
MOUQUIN Pathologie médicale
OBERLING Anatomie pathologique
PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale
PIÉDELIÈVRE .. Médecine légale
PORTES Obstétrique
RICHET Physiologie
SANNIÉ Chimie biologique
SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale
TROISIER Pathologie expérimentale
FURPIN Pathologie médicale
VIGNES Obstétrique
WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

LGLAVEPathologie chirurgicale
USQUETPharmacologie
HAILLEY-BERT Physiologie

MM.

LEROUXAnatomie pathologique
NEVEU-LEMAIRE Parasitologie

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI		BASSET	
ALAJOUANINE .		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ..	Clinique chirurgicale
CHIRAY	Clinique médicale	MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR-VALLERY-			
RADOT			
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	
GUÉNIOT	
LE LORIER	Clinique obstétricale
LÉVY-SOLAL	
METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Éducation physique
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEIL-HALLÉ	Puériculture
FREY	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE PATERNEL

Pour son grand travail.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE MATERNEL

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE MATERNELLE

Véritable flambeau de sa petite famille.

A TOUS POUR L'AFFECTION QU'ILS ONT MONTREE

POUR MOI

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

Despote éclairé de toute sa famille.

A MON PERE

Pour son amour paternel.

A MA MERE

Extraordinaire pionnier de toute notre famille.

A MA FEMME

Pour ses conseils si éclairés et son dévouement illimité.

A MON FRERE LEOPOLD

Pour un sacrifice inestimable.

A MON FRERE ANDRE

A MA SŒUR

Pour sa courte affection.

A MON CHEVALERESQUE ONCLE EUGENE

A MA BELLE-MERE

Pour son dévouement et son affection.

A MES BEAUX-FRERES ET BELLES-SŒURS

Pour leur dévouement et leur affection.

A MON NEVEU ROBERT

A MON NEVEU JEAN

Le plus irrespectueux, le plus affectueux, le plus indépendant.

A MES NIECES JOSIANE ET CHRISTIANE

A MA PETITE COUSINE GENEVIEVE

Pour son indépendance.

A MONSIEUR CHARLES DESPLANQUE

Pour son désintéressement.

A MAITRE PIERRE STEVENIN

Avocat à la Cour

Pour son conseil désintéressé et sans limites.

A TOUS MES AMIS

qui ont commencé ou fini leurs études avec moi

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR M. LOEPER

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de clinique médicale à la Faculté

de Médecine de Paris

Commandeur de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter de présider cette thèse, nous
lui exprimons tous nos remerciements.

A NOTRE CHER MAITRE

M. LE DOCTEUR HENRI STÉVENIN

Médecin des Hôpitaux

Pour sa bienveillance illimitée et son
enseignement clinique.

A NOTRE CHER MAITRE

M. LE DOCTEUR SOULIÉ

Chef de clinique à la Faculté

*Chef du Laboratoire d'Histologie de la clinique médicale
de l'Hôpital Saint-Antoine*

En témoignage de ses précieux conseils et de son enseignement clinique.

A NOTRE MAITRE ET AMI

MONSIEUR LE DOCTEUR ROGER EVEN

Médecin du Sanatorium de Champcueil

Chef de clinique à la Faculté

Qui nous a toujours guidé par ses judicieux conseils cliniques.

AVANT-PROPOS

Une des premières fois que, jeune stagiaire frais émoulu du P.C.N., il nous fut donné de pénétrer dans une salle de médecine de l'hôpital de la Charité, nous eûmes le spectacle d'un vieillard au visage à tel point congestionné, au nez et aux paupières si bouffis, que, plus savant, nous eussions cru certainement pouvoir diagnostiquer un érysipèle.

Ce coryza phénoménal, un catarrhe bronchique intense, qui faisait suffoquer le malade, nous firent d'autant mieux retenir ce que le chef de clinique, qui conduisait de lit en lit notre troupeau studieux, nous révéla en cette matinée de novembre.

Telle fut la première notion que nous eûmes de l'iode, des iodures et, de façon générale, des accidents que réservent aux plus habiles les meilleurs médicaments.

Par une curieuse prédestination, l'*Iodisme* qui fut tout à fait par hasard un des premiers problèmes thérapeutiques posés à notre jugement, est devenu, dans une certaine mesure, le sujet sur quoi repose l'intérêt de cette thèse, dernier acte de notre vie d'étudiant. En effet, le rhodanate de potassium que nous allons étudier constitue le type du médicament ayant les effets de l'iode sans pouvoir exposer cependant à des accidents aussi sérieux.

Lorsqu'il y a quelque quatre années de cela, la *Rhodanothérapie* ressuscita en France, notre attention fut aussitôt attirée vers elle.

Dans les différents services et les consultations de médecine où nous avons accompli nos stages, nous avons recueilli des observations, sollicité des impressions auprès de nos Maîtres.

C'est donc le fruit d'une expérience, longue relativement à notre âge, mais bien misérable par rapport à l'étendue et à la difficulté du sujet, que nous présentons aujourd'hui dans cette thèse.

Nous pensons qu'il y a dans la Rhodanothérapie autre chose qu'un engouement momentané pour une médication éphémère, qui ne guérit que tant qu'elle est à la mode, pour redevenir ensuite strictement inefficace.

Nous avons assisté à ses débuts, nous avons enregistré ses succès ; il nous est agréable d'y apporter notre modeste contribution avant que des voix beaucoup plus autorisées que la nôtre n'en fassent un sujet définitivement classique et incontesté.

HISTORIQUE

En 1790 était découvert par Winterl un acide qu'il nomma acide sanguin. C'est la plus lointaine mention que nous ayons retrouvée du rhodanate de potassium.

En 1814, Tréviranus retrouva ce corps dans la salive.

Successivement, l'acide sanguin se vit plus scientifiquement dénommer acide anthrazothionique, acide hydrosulfocyanique, suivant les auteurs. Enfin, à cause de la coloration rose qu'il donne avec le perchlorure de fer, il devint et est resté l'acide rhodanique ($\rho\omicron\delta\omicron\nu$ = *rhodon* = rose).

Gmelin s'attacha longtemps à son étude. Et, au milieu du siècle dernier, sa présence dans l'organisme suscita un tel intérêt que l'Académie des Sciences chargea une commission comprenant Royer, Lehmann, Strahl, Lassaigne, Colin et Magendie, d'en étudier la répartition dans l'organisme. A leur suite, Claude Bernard, Longet, Vulpian, Rabuteau, Garin lui consacrèrent d'intéressantes études.

Par contre, c'est beaucoup plus près de nous que les premières applications thérapeutiques en furent faites, puisqu'il faut attendre les travaux de Pauli en 1903 pour en voir préconiser l'emploi. Mais presque aussitôt commence toute une série de publications. Pauli, Franz, Cavazzani en développent les indications en Europe. Les Américains s'en emparent et au cours de ces vingt dernières années, une véritable floraison de travaux s'en suit, parmi lesquels ceux de Nichols, Gager, Palmer, Silver et White, Smith et Rudolf sont les plus importants. Ils étudient surtout les propriétés hypotensives du produit.

Une fois encore l'Amérique ne fit que rendre à l'Europe ce qu'elle en avait reçu. Une note de Jean Lereboullet présentant les recherches de Fineberg, remit sous les yeux des pharmacologues et des praticiens cet agent thérapeutique injustement délaissé.

Il fit ainsi entrer dans une nouvelle et brillante période ce qu'on a appelé depuis la « Rhodanothérapie ». Bénichou, Ferrand, Clapier, Loutchitch, Jacquet, Le Floch, Maire-Améro au

Congrès International du Rhumatisme, lui ont consacré une série de travaux cliniques, avalisés dans les revues récentes d'Harvier et P. N. Deschamps, de M. P. Weil et Langlois. Les propriétés hypotensives furent longuement remises à l'étude et reconnues, mais l'effort des cliniciens français s'est surtout porté sur la question du rhumatisme.

Quoi qu'il en soit, ce vieux médicament, totalement oublié en France jusqu'en 1931, en quatre années a conquis ses lettres de noblesse, au point que le professeur agrégé Hazard lui reconnaissait récemment une existence officielle en l'étudiant dans son cours de pharmacodynamie à la Faculté de Médecine de Paris.

DEFINITION CHIMIQUE

D'emblée la chimie nous apporte une notion intéressante : c'est que de nombreux médicaments du rhumatisme, en apparence très différents, possèdent une fonction chimique commune; le rhodanate la possède avec eux.

Cette fonction, c'est la *double liaison fixée sur un seul côté de l'atome de soufre*.

Or, on la trouve dans toute une série de médicaments préconisés contre le rhumatisme tels les thiosulfates, les tétrathionates, l'hyposulfite double d'or et de sodium, la thiosinamine et même certaines arsines soufrées.

On la retrouve également dans le rhodanate, sel monopotassique de la thiocarbimide $S = C = N - K$, tautomètre du sulfo-cynate $N \equiv C - S - K$ (Thèse de Pasquié, Toulouse 1929).

La chimie ouvre donc dès l'abord l'horizon au clinicien.

Pour revenir plus rapidement au domaine pharmacodynamique et clinique, nous rappelons simplement que le rhodanate de potassium, de formule $S = C = N - K$, est un sel cristallisé, incolore, très soluble dans l'eau, de saveur rappelant celle du raifort. Il se trouve dans l'organisme, où il a été reconnu dans la salive, l'urine, le sang, la bile, le suc gastrique. La combinaison de l'acide rhodanique avec le potassium est, de toutes les combinaisons avec les métaux alcalins, celle que l'on rencontre le plus fréquemment dans l'organisme.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Nous les étudierons du point de vue particulier de ses analogies et de ses différences avec l'iode, étant bien entendu cependant que *le rhodonate ne contient pas d'iode* dans sa molécule.

Analogies avec l'iode.

Le rhodanate de potassium modifie l'agrégation des colloïdes *comme les iodures*, mais il se montre nettement plus solvant. De même encore que les iodures alcalins, il favorise l'élimination des métaux lourds (plomb, mercure, bismuth) et aide ainsi l'organisme à éliminer ces éléments toxiques.

Il accroît la sécrétion parotidienne et, *comme l'iode*, il s'élimine abondamment par la salive. Entraîné avec la salive par la déglutition, il est repris par l'estomac, puis rééliminé par les glandes salivaires, réalisant ainsi, *comme l'iode*, un cycle intra-organique prolongé. (Vergueiro da Cruz).

Tout comme les dérivés iodés, le rhodanate de potassium renforce la contraction musculaire et cardiaque (Worthington, 1912, Langley, 1916) et provoque également un certain degré de vasodilatation.

En 1926, Westphal rapporte le résultat de nombreuses expérimentations, et explique son action par un effet de relâchement sur l'hypertonie artériolaire, qu'il considère comme le principal responsable de l'hypertension essentielle. Ses effets sur le muscle squelettique et cardiaque sont inhibés par le curare.

Le rhodanate détermine la dilatation des vaisseaux et une hyperleucocytose à prédominance mononucléaire.

Dans toutes ces manifestations biologiques et pharmacodynamiques, les rhodanates se montrent souvent plus actifs que les préparations iodées.

Différences avec l'iode.

Une différence essentielle les sépare : le rhodanate de potassium ne détermine *ni congestion du parenchyme pulmonaire* (en

particulier chez les bacillaires qui « flambent » avec les iodures), *ni œdème de la glotte*, manifestation si grave de l'intoxication iodée.

Il n'existe pas davantage d'influence sur la *sécrétion thyroïdienne*, ce qui ne saurait surprendre, puisque c'est l'iode qui entre dans la molécule de la thyroxine.

Le rhodanate ne provoque ni *inappétence*, ni *irritation des gencives*, ni phénomènes d'intolérance comparables aux manifestations de l'*iodisme*.

Cependant nous devons noter ce que l'on a appelé les petits incidents du rhodanisme, qui ne sont pas sans évoquer les accidents de l'iodisme, mais avec cette différence capitale qu'ils ne semblent jamais être viscéraux, mais uniquement cutanéomuqueux. Ils consistent essentiellement en un léger coryza ou en un érythème fugace, avec prurit quelquefois assez marqué. Ces petits incidents, qui disparaissent presque instantanément lorsqu'on cesse la médication, semblent être sous la dépendance de susceptibilités individuelles. Ce ne sont parfois pas les mêmes malades qui ne peuvent pas supporter les iodures, et pourtant les auteurs américains ont signalé un accroissement considérable de ces incidents cutanés lorsqu'on associe l'iode et le rhodanate, réalisant ainsi une véritable *sommation des effets d'intolérance*. Il paraît donc contre-indiqué d'administrer simultanément rhodanate et iodures.

En résumé : propriétés pharmacodynamiques des iodures, effets physico-chimiques identiques, mais plus intenses, toxicité considérablement moindre que celle des dérivés iodés, telles sont dans leurs grandes lignes les propriétés pharmacodynamiques des rhodanates, d'après les physiologistes américains et français.

TOLERANCE

Nous avons vu que le rhodanate existe normalement dans l'organisme et n'est donc pas étranger à la matière vivante.

Lorsqu'il est bien pur, ce corps est extrêmement peu toxique.

Chez l'animal, le lapin par exemple, F. Franz en 1912 n'observe aucun effet toxique par injection intraveineuse d'une dose de 0 gr. 08 par kilogramme.

En 1914 Gies, Lieb et Kahn n'observent aucun effet toxique sur la circulation, la respiration, les fonctions hépatiques et rénales à la suite de l'injection intraveineuse de la dose énorme de 0 gr. 36 par kilogramme.

Chez l'homme, on peut admettre que *les doses thérapeutiques sont cent fois inférieures aux doses toxiques*. La maniabilité est donc extrême. Clapier rapporte le fait d'un de ses malades qui prit par erreur la dose énorme de 3 grammes par jour (au lieu de la dose de 0 gr. 01 par kilo habituelle) pendant une semaine, sans autre incident qu'un peu d'acné du visage ; ce fait est comparable au coryza observé par Bénichou, ce qui nous oblige dès maintenant à noter ce rapprochement si curieux des effets physiologiques des rhodanates de ceux des composés iodés.

La voie digestive semble la plus efficace ; nous n'avons jamais noté aucun phénomène d'intolérance gastrique ou intestinale.

Cette tolérance est précieuse pour un médicament appelé, par la nature même de ses indications, à être administré pendant des semaines et des mois.

Notons enfin la nécessité d'un rhodanate de potassium parfaitement pur. Les impuretés (hyposulfites, cyanures) ont été étudiées dès 1905 par Lotholz. Si la présence d'hyposulfite est anodine, des traces de cyanure peuvent déterminer de sérieux accidents (Goldring et Chasis, Etats-Unis, 1932).

Le sel, avant d'être employé, doit être soumis à des cristallisations successives et à un contrôle chimique et biologique. Cela ne présente aucune difficulté technique. Ajoutons qu'en France, en dépit d'un usage généralisé et grâce à cette élémentaire prudence, aucun accident n'a jamais été constaté.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Les indications peuvent paraître multiples, et le rhodanate encourir le dédain que l'on accorde généralement aux panacées ou aux thériaques. Cette multiplicité n'est qu'apparente et c'est sous trois grands chefs intimement liés entre eux que l'on peut ranger ces indications :

- l'hypertension artérielle ;
- les rhumatismes chroniques ;
- l'emphysème, les scléroses pulmonaires, les polyscléroses.

Nous étudierons séparément chacun de ces trois grands groupes.

Nous ajouterons enfin quelques indications proposées tout récemment et qu'il sera peut-être intéressant d'étudier plus complètement par la suite.

LES HYPERTENSIONS ARTERIELLES

C'est dans le cadre de l'hypertension que la contribution américaine a été la plus importante, sinon la plus originale, puisque dès 1903 Pauli avait en Europe utilisé l'action sédative et hypotensive du rhodanate.

Dans un article paru dans le *Journal of the American Medical Association* (7 juin 1930), Fineberg a magistralement résumé la question et exposé la remarquable expérimentation à laquelle il soumit 58 hypertendus pendant une très longue période à l'Hôpital du Mont-Sinaï de Cleveland.

Après avoir rappelé les auteurs qui s'intéressèrent à la question — Pauli, Westphal, Nichols, Gager (35 cas. *J. A. M. A.* 90: 82 Janvier 1928), Palmer, Silver et White (59 cas. *Canad. M. H. I.* Sept. 1928), Weis et Ruedeman, Ayman —, il note que, pour pouvoir apprécier scientifiquement les résultats obtenus dans le traitement des hypertendus, il faut se souvenir :

1° des variations spontanées de la pression sanguine chez ces malades ;

2° de la nécessité, pour arriver à une conclusion sérieuse concernant un effet thérapeutique, de suivre ces malades pendant une durée suffisante ;

3° de la nécessité d'exiger du médicament une réduction marquée de la pression artérielle, 30 millimètres par exemple.

Aussi décida-t-il de suivre ces hypertendus pendant au moins 3 mois, avec une méthode de traitement toujours la même. Puis, au bout de ces 3 mois, les malades ainsi suivis furent soumis à une nouvelle observation de 3 mois pendant laquelle il leur donna du rhodanate. Il étudia ainsi 58 malades sans néphrite vraie (11 hommes, 47 femmes) auxquels, en dépit des difficultés pratiques, il réussit à imposer, après un examen physique complet, un régime et des règles d'hygiène générale précises.

Voici quelles furent ses conclusions :

1° Ces malades furent traités pendant 3 mois et plus avec le

bromure de sodium et le gardénal. Parmi ces malades, 22, soit 37 %, montrèrent une chute marquée de leur pression de 30 millimètres ou plus. Tous ces malades et beaucoup d'autres qui ne montraient pas de chute de pression, présentèrent une amélioration de leurs troubles subjectifs.

2° Parmi les malades qui avaient reçu du rhodanate de potassium à la dose de 0 gr. 30 trois fois par jour, 57 % montrèrent une chute de pression de 30 millimètres ou plus. A la dose de 0 gr. 10 trois fois par jour l'effet fut nul.

3° L'amélioration subjective fut plus grande quand les traitements par les sédatifs nerveux furent employés, tandis que l'abaissement de pression fut plus marqué par l'emploi du rhodanate.

TABLEAU DES PRESSIONS ARTERIELLES

(Fineberg — *Journal of the American Medical Association*, 7 Juin 1930)

Malade	Age	Avec les sédatifs (bromure ou gardénal)				Avec le Rhodanate de Potassium			
		Avant		Après		Avant		Après	
		S	D	S	D	S	D	S	D
1 B.A.	68	230	120	226	124	226	124	190	100
2 A.B.	48	280	150	240	150	250	150	230	130
3 S.C.	61	160	98	150	94	174	100	125	80
4 G.C.	65	226	100	205	95	205	95	164	90
5 O.E.	53	190	120	188	110	180	100	160	100
6 D.F.	52	208	100	190	100	220	110	180	100
7 S.F.	48	230	100	215	110	215	110	194	90
8 E.G.	52	198	110	182	110	182	110	160	95
9 R.H.	58	200	110	194	100	190	100	160	100
10 R.K.	58	200	100	200	108	200	108	170	80
11 T.K.	48	190	100	190	100	194	100	164	90
12 E.P.	50	210	130	190	120	190	120	210	120
13 A.R.	54	240	120	226	120	210	120	180	108
14 B.R.	52	275	130	275	130	275	140	240	110
15 G.R.	65	162	98	164	98	190	110	180	100
16 S.S.	54	260	130	230	130	230	130	210	130
17 A.L.	46	200	104	196	94	196	94	158	80
18 F.T.	38	180	120	176	114	186	112	160	100
19 A.W.	62	220	120	190	110	190	110	160	100
20 R.W.	55	220	130	190	110	200	110	150	80
21 N.W.	49	240	146	240	135	240	140	230	130

Tel est le résumé succinct du mémoire de Fineberg. Jean Lebreoullet l'analysa dans *Paris Médical* et cette note attira l'attention de A. Bénichou. Ce dernier, tout en admirant ce conscien-

cieux travail, s'avisa que le clinicien américain n'avait pas, dans la première partie de son étude, séparé les effets sur la pression artérielle du repos et du régime d'une part, de ceux des sédatifs nerveux d'autre part. Aussi, décida-t-il de reprendre cette étude sur un groupe d'hypertendus en les suivant pendant trois étapes thérapeutiques.

1° repos et régime,

2° repos et régime + sédatif nerveux,

3° repos et régime + rhodanate de potassium.

Il se servit d'un rhodanate de potassium pur, et se basant sur les doses de Fineberg, il fit préparer une solution contenant 0 gr. 01 de rhodanate pur par goutte, et donna 30 gouttes de cette solution avant les repas du matin, de midi et du soir, soit 0 gr. 90 par jour. Il ne nota aucun symptôme d'intolérance même au bout de deux mois, sauf dans un cas, un léger coryza dont nous avons déjà parlé.

Comme sédatif nerveux, il choisit l'hydrate de chloral à petite dose (Martinet) : une cuillerée à café de sirop de chloral à midi et le soir, soit 0 gr. 60 d'hydrate de chloral par jour.

Voici le résultat qu'il rapporta dans *Paris-Médical* (4 juillet 1931) :

« *Résultats statistiques.* — Nous avons suivi en tout 30 hypertendus ayant une tension artérielle maxima comprise entre 17 et 28 centimètres au Vaquez. Aucun de ces sujets ne présentait une azotémie supérieure à 0 gr. 60 par litre.

Nous avons arbitrairement admis, pour nous placer dans les mêmes conditions que les auteurs américains, qu'une chute de 3 centimètres de Hg sur la maxima ou la minima constituait un abaissement net de la pression artérielle.

Voici le résultat de nos expériences :

1° Chez nos 30 malades, un repos d'un mois, avec un régime surveillé et une ingestion réduite de liquide, a entraîné dans un tiers des cas un abaissement permanent de 3 centimètres ou davantage de la pression artérielle. Chez 20 malades, par contre, nous n'avons pas obtenu un abaissement aussi accentué.

2° Sur ces 20 malades résistant à la cure hygiénodiététique, l'administration quotidienne de 0 gr. 60 d'hydrate de chloral, pendant trois semaines, a, chez presque tous les sujets, déterminé une sensation remarquable de détente, et une amélioration certaine des troubles fonctionnels ; par contre, 4 seulement, soit 20 %, ont vu leur pression artérielle baisser sous l'influence de ce traitement. Cependant, par la

suite, en donnant la même dose de chloral aux 10 malades qui avaient déjà été améliorés par le repos et le régime, nous avons obtenu chez 8 d'entre eux une nouvelle chute de pression artérielle allant de 1 à 3 centimètres de mercure.

3° Parmi les 16 malades réfractaires tout à la fois au régime, au repos et au traitement sédatif, 15 ont accepté de suivre le traitement par le rhodanate de potassium. Pour 5 d'entre eux, l'échec de la médication a été à peu près complet ; mais 10 ont vu leur pression artérielle baisser de 3 centimètres ou davantage en deux à cinq semaines, soit 63,3 % de succès. Cependant, dans l'ensemble, les troubles fonctionnels ont été moins régulièrement améliorés que par le traitement sédatif.

« *Discussion des résultats.* — Si l'on compare ces résultats avec ceux des auteurs américains, on constate qu'ils concordent dans l'ensemble.

En ce qui concerne les effets du rhodanate de potassium, nos résultats sont un peu supérieurs à ceux de l'auteur américain : 63,3 % d'abaissement de la pression artérielle chez des sujets non améliorés d'autre façon, contre 57 % à l'hôpital du Mont-Sinaï. Ce médicament, très peu toxique et très maniable, nous paraît donc mériter la place honorable que lui réservent les cliniciens américains dans le traitement de l'hypertension.

Notre étude nous a permis, de plus, de dissocier les effets de la cure de régime et de repos, de ceux des médicaments sédatifs du système nerveux chez nos malades. Cette distinction est absolument indispensable : on ne saurait en effet se montrer trop circonspect dans l'appréciation des effets d'une médication quelconque chez les hypertendus.

« *En conclusion*, il nous semble qu'il y aurait avantage à procéder dans le traitement courant de la plupart des hypertendus comme nous l'avons fait dans un but d'étude. Nous pensons qu'en alternant par cures successives et intercalaires les médicaments spasmolytiques et sédatifs, puis les médicaments nettement hypotenseurs, tel le rhodanate de potassium, on pourrait obtenir, du moins dans un certain nombre de cas, un résultat clinique satisfaisant dans le traitement des hypertendus. »

Quelque temps après, Clapier (*Paris Médical*, 28 mai 1932), ne pouvait que confirmer ces résultats et apporta, en contribution, quelques remarques personnelles.

Tout d'abord, après avoir essayé toute la gamme des doses entre les doses faibles (0 gr. 10) de Gager, et les doses fortes (1 gramme) de Westphal, il jugea préférable de diviser la dose en trois prises quotidiennes, selon la méthode de Fineberg et Bénichou. Pour les cures de fond, il adopta les doses de 0 gr. 50 à 0 gr. 60 en trois fois, les doses de 0 gr. 90 ne devant être utili-

sées que pour une baisse importante et rapide de la pression artérielle.

Un de ses malades, nous l'avons déjà dit, prit 3 grammes par jour durant une semaine, sans autre incident qu'un peu d'acné.

Il ne fit état dans son étude que des observations d'hypertendus suivis depuis un an, délai qui lui parut indispensable pour juger des effets profonds de ce médicament sur la nutrition de ses malades. Il retint donc les résultats obtenus dans ces conditions chez 45 hypertendus, non albuminuriques et non azotémiques.

Ce qui le frappa, comme les cliniciens américains et A. Bénichou, c'est le peu d'influence du rhodanate sur les malaises bien connus dont souffrent les hypertendus. D'une façon générale, les malades n'observent guère d'amélioration subjective dans les premiers temps, et il faut dans les premières semaines les avertir de cette particularité en attendant les étapes ultérieures où se font sentir les bons effets de la cure. Il est utile d'ailleurs d'associer, au début, un traitement spasmodique et sédatif, et il eut préférable l'emploi de ces cures simultanées aux cures alternées que recommande A. Bénichou.

Il n'insista pas sur l'action sur la pression artérielle qui est indéniable. Il obtint un abaissement de 2 à 6 centimètres des pressions maxima et minima chez un peu plus de la moitié de ses malades, après trois à six semaines de traitement, proportion semblable à celle indiquée par tous les auteurs.

Bien entendu, il entreprit toujours l'administration de rhodanate après un mois d'observation et de mise au repos et au régime. Les abaissements de pression observés sont donc bien imputables au médicament.

Ce qui le mit sur une voie nouvelle, c'est l'effet du rhodanate sur les *manifestations cardio-aortiques* de certaines hypertension. A la suite d'une absorption prolongée de ce médicament, il observa une atténuation indiscutable du retentissement du deuxième bruit aortique chez la plupart de ses sujets améliorés. Et comme, dans certains cas, cette constatation clinique ne lui sembla pas suffisamment expliquée par l'abaissement des chiffres manométriques, il fit pratiquer systématiquement l'examen radioscopique de ses malades par plusieurs radiologistes. Or, fait très intéressant, dans un très grand nombre de cas, chez les hypertendus âgés, il obtint un éclaircissement incontestable des parois aortiques à la radio. Il n'aurait pas osé rapporter ces constatations faites cependant par des observateurs différents et dans

de bonnes conditions techniques, si elles n'avaient été corroborées par l'examen des vaisseaux périphériques.

Chez quatre artérioscléreux il observa, après six mois de traitement par le rhodanate de potassium, un assouplissement évident de plusieurs artères périphériques, en particulier de celles des membres. Chez l'un d'entre eux, cette amélioration objective s'est accompagnée d'un syndrome de claudication intermittente. Dans tous ces cas, l'élévation de l'indice oscillométrique, qui chez deux d'entre eux a triplé, confirme les modifications des parois artérielles.

Dans le moment même où il fit ces constatations cliniques, ont paru les intéressantes recherches expérimentales de H. Simonnet et G. Tanret qui lui firent peut-être comprendre le mécanisme d'action de certaines cures médicamenteuses dans l'athérome. Il souligna les ressemblances entre l'action des composés iodés et celle des rhodanates qui, plus fortement encore que les iodures, s'opposent à l'aggrégation des colloïdes. Or, Simonnet et Tanret ont montré que l'athérome expérimental par l'ergostérol irradié était rendu impossible par l'administration simultanée d'iodure alcalin. Il reprit ces recherches en faisant absorber à des lapins du rhodanate de potassium en même temps que de l'ergostérol irradié.

De nombreux travaux plus ou moins étendus, des revues générales, de nombreuses notes ont paru dans la presse française et étrangère. Nous citerons ceux de Lucien Bellière (*Revue de Médecine*, mai 1933), ceux de Chazal (*Gazette Médicale de France*, 15 février 1935), qui, par leur clarté, leur précision, nous ont puissamment aidé dans notre travail.

Vergueiro da Cruz (de Rio-de-Janeiro) vient de publier dans « *O Hospital* » une étude clinique très approfondie, poursuivie dans le service du professeur Agenor Porto, et qui confirme sur tous les points les données établies par les cliniciens européens.

Tout récemment le docteur Herbert Barker (de Chicago) a rapporté de nouveaux succès (*Journal of the American Medical Association*, 19 janvier 1935) ; il signale une diminution importante des chiffres de la tension, en même temps qu'une grosse amélioration fonctionnelle. Jamais cet auteur n'a constaté d'accidents — à peine, dans de rares cas, une légère fatigue passagère au début de la cure.

De ces recherches il résulte que le rhodanate de potassium a une action extrêmement puissante, lorsque le taux de « rhodané-

mie » atteint un certain chiffre (10 à 15 milligr., selon H. Barker). Il se produit alors, en 2 semaines un abaissement de tension artérielle de 1 à 6 cm. La proportion des succès dépasse légèrement 60 %.

Cette notion de *rhodanémie*, toute nouvelle, est d'un puissant intérêt doctrinal et mériterait d'être longuement reprise et étudiée.

On trouvera dans la partie de cette thèse réservée aux observations notre modeste quote-part à cette longue étude, dont nous avons suivi les diverses fortunes jusqu'à son état actuel, qui est plus qu'encourageant.

Nous avons abandonné la thérapeutique par les iodures sans aucune crainte de nuire à nos malades.

Nous avons été, en effet, frappé par la lecture d'un passage du *Consultaire* de Segard à propos du traitement des hypertendus :

« Un dernier conseil : Soyez très prudents avec les iodures, bien que classiques en pareil cas. Ils sont juste permis, et encore, à petite dose, aux hypertendus syphilitiques (fréquents d'ailleurs) et aux hypertendus pléthoriques dont le sang est très visqueux. Pas d'iodures aux hypertendus artérioscléreux à viscosité basse, ni aux porteurs d'œdèmes chroniques des bases pulmonaires, ni aux sujets menacés d'œdème de la glotte, d'hémorragie cérébrale ou d'urémie. »

Nos statistiques personnelles portent sur 9 cas que nous avons traités par la méthode proposée par Clapier. Notre observation dans 3 cas a largement dépassé une année et, pour les autres, elle oscille entre 6 à 12 mois, tous les sujets s'étant présentés régulièrement pendant ce laps de temps, tous les 15 jours environ, aux différentes consultations où nous avons fait nos stages.

Les résultats ont coïncidé à peu près exactement avec, d'une part, la statistique américaine (57 % d'amélioration), les statistiques de Bénichou, de Clapier (qui oscillent entre 57 % et 63,3 pour cent). La nôtre nous a donné 66 % d'abaissement moyen de 3 cm., chiffre adopté par tous les auteurs comme commune mesure (6 cas sur 9).

Après une période de traitement variant de 3 à 6 semaines, la pression (tant la maxima que la minima) a été abaissée de 2 à 6 centimètres. Nous avons noté aussi que le rhodanate n'améliore les troubles subjectifs des hypertendus que d'une manière irrégulière et toujours tardive. C'est pourquoi nous avons, presque

d'emblée, songé, comme très logiquement le conseillaient Béchou et Clapier, à associer la médication par le rhodanate de potassium avec l'administration de sédatif nerveux (bromure, chloral, différents barbituriques) ou des spasmolytiques vasculaires (acétylcholine).

Nous avons pris comme dose moyenne celle de 0 gr. 60 en trois fois, non pas que nous ayons eu un doute sur la tolérance du produit qui s'est révélée parfaite, mais par crainte de fatiguer nos malades par des doses trop fortes (1 gr.), risquant d'amener une chute tensionnelle trop brusque. Nos Maîtres nous ont appris le respect de la tension de ces malades. Nous n'avons jamais eu à le regretter, au contraire, et cette prudence nous a toujours été précieuse.

Nous n'avons point été surpris de constater à la longue « cette action remarquable des cures prolongées de rhodanate sur la sclérose vasculaire » (Clapier). Nous n'avons voulu voir là qu'une donnée : l'un et l'autre sont des antiscérosants, comme nous le montre l'analogie thérapeutique de plus entre l'action élective et classique des iodures alcalins sur les parois artérielles et celle du rhodanate plus loin.

LES RHUMATISMES CHRONIQUES

C'est le mérite des pharmacologues et des cliniciens français que d'avoir pensé à utiliser les analogies de l'iode et du rhodanate dans le traitement des rhumatismes.

C'est donc à partir des données expérimentales décrites plus haut et depuis longtemps classiques, que les essais cliniques ont été orientés dans cette direction nouvelle.

Bénichou, l'un des premiers, dans un article paru dans le *Journal des Praticiens* (26 septembre 1931) aborde cette question, Ferrand (*E. de la Méd.*, 1^{er} déc. 1931), Jacquet (*Journal de Méd. de Paris*, 5 mai 1932), Loutchitch (*Concours Médical*, 20 octobre 1932), confirment ces premiers résultats.

Puis, au 3^e *Congrès International du Rhumatisme* de Paris en 1932, Maire-Amero attire l'attention de façon magistrale sur cette thérapeutique nouvelle et lui assure une place de choix dans un type de maladies réputées pour être d'un traitement décevant.

Nous allons faire une rapide étude critique des données apportées par ces principaux auteurs.

Bénichou, nous l'avons dit, fut frappé de l'analogie curieuse entre l'iode, ses dérivés et les rhodanates. Il savait que si les préparations iodées ne guérissent pas tous les rhumatismes, elles en améliorent du moins quelques-uns. Dans un récent article, R. J. Weissenbach et F. Françon (*Concours Médical*, 9 juin 1929) avaient justement précisé les indications des préparations iodées dans le traitement des rhumatismes chroniques, et leur expérience clinique le guida fort heureusement. Aussi, se basant sur leurs indications, Bénichou traita essentiellement :

1° Des *séquelles de pseudo-rhumatisme infectieux* ;

2° Des *polyarthrites déformantes chroniques* (qui, pour Thiroloix, réagissent particulièrement bien au traitement iodé) ;

3° Des *rhumatismes diathésiques* (chez des goutteux, des obèses, des artérioscléreux).

Il prescrit à ses malades une solution de rhodanate de potassium contenant 1 centigramme par goutte, à prendre à raison de XXX gouttes avant chacun des trois repas, soit 90 centigrammes par jour.

Comme dans les cures iodées, il maintint ce traitement pendant des périodes très prolongées : trois semaines par mois, séparées par des intervalles d'une semaine. La tolérance fut parfaite sauf deux petites manifestations de rhodanisme déjà signalées plusieurs fois : coryza et acné, de façon d'ailleurs très discrète.

Il traita ainsi pendant un temps variant de deux à quatre mois, treize malades se répartissant en trois catégories :

- a) Quatre sujets présentant des séquelles de rhumatisme gonococcique ;
- b) Cinq rhumatisants diathésiques (un goutteux, deux obèses, deux vieillards artério-scléreux) ;
- c) Quatre polyarthrites déformantes chroniques. (A noter que trois de ces malades étaient des syphilitiques tertiaires).

Les résultats dans l'ensemble, furent tout à fait remarquables. Les premiers effets enregistrés par les malades consistèrent en une diminution de leurs douleurs, non seulement des douleurs spontanées, mais de celles qui résultent de la mobilisation passive des articulations. Puis, assez rapidement, l'action du traitement s'objectiva par une diminution importante des empâtements péri-articulaires, véritable action résolutive. Ce n'est qu'après deux semaines environ que la souplesse ligamentaire devint patente : chez les malades régulièrement suivis par un masseur et soumis à des mouvements passifs de flexion et d'extension des articulations malades, on constata une augmentation progressive de l'angle de mobilisation des articles envahis. Le recul du temps lui a manqué pour apprécier les améliorations portant sur les profils osseux ou articulaires.

Envisageant le résultat thérapeutique d'après les formes cliniques traitées, il put faire les constatations suivantes :

Catégorie a) — Séquelles de rhumatisme gonococcique. — Effet remarquable du rhodanate de potassium sur les douleurs dans trois cas sur quatre, diminution de l'empâtement dans tous les cas. Dans deux cas on peut absolument parler de guérison clinique.

Catégorie b) — Rhumatismes diathésiques. — Modification

moins rapide des douleurs, mais par contre, augmentation bien plus rapide du relâchement ligamentaire.

Catégorie c) — Polyarthrite déformante chronique. — Arrêt des poussées évolutives, effet analgésique net, retour vers la normale plus marqué au niveau de grosses articulations.

Tels furent ses premiers résultats. Ils lui semblèrent suffisamment encourageants pour qu'il se crut autorisé à signaler cette indication thérapeutique du rhodanate de potassium.

Ferrand et Jacquet ne firent que reprendre et confirmer ces données. Loutchitch versa au débat une observation curieuse. Elle a été prise dans le service du Docteur Lautier, médecin-chef de l'Asile Départemental de Bron (Rhône) et a paru dans le *Concours Médical* (2 octobre 1932).

« Notre malade est actuellement âgé de 65 ans, et interné depuis deux ans. Il est atteint d'un délire hallucinatoire, très intéressant d'ailleurs au point de vue psychiatrique, mais qui est sans aucun rapport avec les troubles rhumatismaux. Qu'il suffise de dire que l'observation physique et l'interrogatoire ne sont gênés ni par de l'affaiblissement intellectuel, ni par un délire hypocondriaque, ni par de la mauvaise volonté.

Au point de vue héréditaire, s'il n'y a rien à signaler du côté de la mère morte d'accident à 80 ans, le père aurait été très rhumatisant et serait même mort d'une complication des rhumatismes, d'après son médecin traitant.

Le malade aurait été atteint de dilatation d'estomac, de 30 à 55 ans, avec entérite intermittente. A 20 ans, il a eu une fracture du tiers inférieur du fémur gauche (écrasement par une roue de voiture). La consolidation s'est mal faite, le malade ne pouvant marcher qu'avec des béquilles, et au bout de cinq mois, une chute a déterminé une nouvelle fracture au même endroit. Cette fois-ci, le port d'un appareil spécial, pendant douze mois, amena une consolidation satisfaisante, mais avec raccourcissement du membre de 2 centimètres et ankylose légère du genou.

Vers la cinquantaine, varices, suivies de plaie variqueuse de la région tibio-tarsienne, actuellement complètement cicatrisée.

La première manifestation arthritique a été une sciatique de la jambe gauche à l'âge de 55 ans.

Après une période aiguë d'un mois persistèrent des douleurs récidivantes, intermittentes. De plus, apparurent des douleurs au niveau de la colonne lombaire qui l'obligeaient de temps à autre à cesser son travail et à se mettre au repos.

Tel était l'état du malade au moment de son entrée à l'asile de Bron. Au début de l'année 1931, il a une nouvelle poussée de douleurs lombaires. La marche et la station debout devenant très pénibles, le malade se laissant de plus aller à son indolence naturelle, il devient grabataire. Il reste depuis cette époque continuellement au lit, quoique pouvant marcher. En effet, il s'est toujours levé pour aller aux w.-c., distants de son lit d'une vingtaine de mètres. Mais il revient se coucher de suite et ne marche pour aucune autre raison. Il dit sentir comme « une barre de fer dans les reins ».

Mais toutes les douleurs ressenties jusqu'à ce moment paraissent tout à fait supportables, en comparaison de celles que cause un rhumatisme de la main et de l'avant-bras gauche débutant en août 1931. Les douleurs frappent d'abord le petit doigt, puis successivement l'annulaire, le médius, l'index et le pouce et la face dorsale de la main. Après être restées localisées cinq mois à la main, elles se propagent à l'avant-bras, à l'articulation du coude et à celle de l'épaule. Dès le début, les souffrances sont assez vives pour faire gémir le patient et pour troubler gravement le sommeil. Au début, il y a une atteinte assez sensible de l'état général.

Ce qu'on remarque avec l'intensité des douleurs, c'est celle des troubles trophiques. Voici en quoi ils consistent en pleine période d'état. Tous les doigts de la main gauche sont déformés. Toutes les articulations phalangiennes sont tuméfiées ; du côté de la face dorsale, les articulations de la phalangine et de la phalangette dessinent une saillie, tandis que celles de la phalange et de la phalangine dessinent une dépression, chaque doigt présentant un profil sinueux et fuselé. La déformation latérale « en coup de vent » de la main est moins marquée. Les troubles cutanés sont si prononcés qu'ils simulent ceux de la syringomyélie avec glossy-skin. Le bout des doigts est conique, l'épiderme est blanchâtre et brillant, « pelure d'oignon ». Les ongles sont cannelés, friables, s'en allant en poussière, et l'ongle du petit doigt présente même une véritable perte de substance. C'est si bien la main du syringomyélique, que nous avons recherché les troubles sensitifs propres à cette maladie, mais, si ce n'est que le tact est légèrement émoussé, il n'y a aucun trouble sensitif important et la dissociation syringomyélique n'existe pas.

Il y a une fonte musculaire complète des éminences thénar et hypothenar. Les muscles de l'avant-bras sont également atrophiés et sa circonférence est diminuée de 3 centimètres. Les mouvements des articulations du poignet, du coude et même de l'épaule sont nettement limités.

Dans le groupe complexe des rhumatismes chroniques, il n'est pas difficile de trouver à quelle catégorie appartient le cas ci-dessus. Il s'agit de la forme que M. Mathieu-Pierre Weil nomme : la polyarthrite symétrique progressive (Ce qu'on appelle le rhumatisme, *in* La

Médecine, de décembre 1930). Tous les symptômes en sont réunis, sauf un qui est énoncé dans le nom même de l'affection : je veux dire la bilatéralité des lésions. Mais on sait que si les membres sont pris symétriquement, ils ne le sont pas en même temps, et la polyarthrite du bras gauche de notre malade pourra être suivie dans l'avenir d'une polyarthrite analogue à droite.

Du fait même que la polyarthrite symétrique progressive est une maladie dont l'étiologie et la pathogénie sont inconnues, dans laquelle on ne fait que soupçonner l'importance des troubles nerveux et endocriniens, sympathiques peut-être, le traitement n'en est pas fixé. Les médecins et les fabricants de spécialités ont constitué pour elle un arsenal thérapeutique d'autant plus riche et abondant qu'on n'est jamais sûr de voir réussir tel ou tel traitement. Ce sont, en général, les combinaisons organiques d'iode qui, jusqu'à présent, donnaient les meilleurs résultats.

Pendant six mois que nous avons vu notre malade souffrir, gémir et dormir à peine, nous avons essayé toute une gamme de ces médicaments, et tous sans résultats.

A l'extérieur, nous avons employé des pommades au salicylate de méthyle, des pommades iodées et divers baumes spécialisés. Le seul effet de ces remèdes a été de provoquer de légères lésions eczéma-teuses du dos de la main.

A l'intérieur, le malade a pris de l'iode sous forme de teinture d'iode et sous forme de combinaison organique (peptonate d'iode), des extraits thyroïdiens (en raison de l'origine endocrinienne possible de l'affection), de l'extrait de cassis (*Ribes nigrum*).

Enfin, on lui a fait des injections hypodermiques de l'association camphre-salicylate de benzyle.

Toute cette thérapeutique a eu un effet absolument nul, et notamment les produits iodés n'ont amené aucune amélioration.

C'est au bout de cinq mois que notre attention a été attirée sur le rhodanate de potassium et que nous avons commencé à l'administrer au malade. Dès le premier flacon, les douleurs se sont atténuées dans une proportion si sensible que le malade nous a comblés de remerciements et que le sommeil est redevenu satisfaisant. Mais, en poursuivant le traitement, nous avons également obtenu une correction considérable des troubles trophiques. Nous avons employé une solution de rhodanate de potassium titrée à un centigramme par goutte : à la fin du cinquième flacon, l'aspect fuselé des doigts, les troubles cutanés, le glossy-skin avaient disparu. Les ongles repoussaient avec leur aspect normal. Les atrophies des éminences thénar et hypothénar, les ankyloses articulaires, plus tenaces, n'étaient que légèrement améliorées.

Le malade n'a pris que de très petites doses quotidiennes du remède. Nous ne lui avons donné que 40 à 60 gouttes, correspondant à

0 gr. 40 et 0 gr. 60 de rhodanate de potassium, alors qu'on atteint et dépasse facilement un gramme.

À l'heure actuelle, après plus d'un mois d'interruption, nous avons repris son administration, dans l'espoir d'arriver à corriger les vieilles lésions de la colonne lombaire et de faire cesser l'alitement continu, en unissant la rééducation à la thérapeutique médicamenteuse. Les résultats déjà obtenus autorisent tous les espoirs. »

Nous avons tenu à reproduire à peu près in-extenso cette observation intéressante du point de vue doctrinal.

Nous dirons plus loin, en discutant l'ensemble des résultats de la Rhodanothérapie sur le rhumatisme, la quasi-inefficacité des médications contre cette forme de rhumatisme diathésique et la Maladie de Charcot en général. C'est la rareté d'un aussi beau résultat qui a certainement incité Loutchitch à le publier.

Maire-Améro put apporter au Congrès International du Rhumatisme une contribution beaucoup plus personnelle.

Il fut attiré vers cet agent thérapeutique par la facilité de son administration par voie digestive, par sa maniabilité, par la possibilité de cures très longues sans risque d'intoxication, par l'absence de toute réaction locale, qualités qu'il était loin d'avoir rencontrées dans d'autres thérapeutiques du rhumatisme.

Dans la voie de ces recherches, il essaya donc de poser des jalons nouveaux. Pour orienter ses investigations, il pouvait déjà s'appuyer sur une similitude biologique certaine, l'analogie d'effet thérapeutique entre iode et rhodanate de potassium.

La chimie lui apporta le second jalon qui lui manquait.

C'était la double liaison fixée sur un seul côté de l'atome de soufre que de nombreux médicaments du rhumatisme, en apparence très différents, possèdent comme fonction commune.

Nous avons vu qu'on la retrouve dans l'hyposulfite double d'or et de sodium, les tétrathionates, la thiosinamine, les thiosulfates. Il semblait donc logique d'essayer de retrouver les thiosulfates. rhodanate, cette fois-ci par analogie avec les autres thio-dérivés.

Aussi pour commencer son étude clinique rassembla-t-il les indications respectives de l'iode et du soufre dans le traitement du rhumatisme chronique dans un tableau établi d'après un traité de Weissenbach et Françon.

MÉDICA- TION	INDICATIONS SPÉCIFIQUES	INDICATIONS CAUSALES	INDICATIONS ANATOMIQUES	INDICATIONS CLINIQUES
Iodée	Rhumatisme syphilitique Rhumatisme hypothyroïdien (L. Lévi)	Rhumatisme goutteux (Henrijean) Rhumatisme infectieux	Formes à prédominance synoviale ou fibreuse	Rhumatismes : des hypertendus des artériosclé- reux des obèses cryptogénétiques Polyarthrites dé- formantes chro- niques (Thirolaix)
Soufrée	Rhumatisme syphilitique	Rhumatisme avec exagération de l'élimination soufrée urinaire Rhumatisme infectieux Rhumatisme saturnin	Formes à prédominance synoviale (A. Leri et Lonjumeau) Formes avec lésions cartilagineuses	Formes douloureuses
Sulfo- iodée		Rhumatisme infectieux	Rhumatisme inflammatoire	Lumbago Névralgies funicul.

Dans le même esprit, il s'inspira des indications thérapeutiques respectives des arthroses et des arthrites, telles que les ont définies F. Coste, J. Forestier et Lacapère.

Après une cinquantaine d'essais cliniques sérieusement poursuivis pendant près d'un an, il put établir le tableau suivant où les bons résultats peuvent être rapprochés de certains échecs.

FORMES CLINIQUES	NOMBRE	ÉCHECS	GROSSE AMÉLORA- TION	LÉGÈRE AMÉLORA- TION
	DE CAS			
Séquelles de rhumatisme gonococcique	12	2	6	4
Spondylose rhizomélique	1	1		
Rhumatismes traumatiques	9	2	2	5
Polyarthrites déformantes chroniques	11	4	4	3
Rhumatisme survenant à la ménopause	6	1	3	2
Arthropathies tabétiques	4	4		
Rhumatisme peut-être tuberculeux	1	1		
Rhumatisme goutteux	1			1
Rhumatisme chez un saturnin	1			1
Rhumatisme chez une myxœdémateuse	1	1		
Lipo-arthrite sèche symétrique	2			2

(Par les termes de « grosse amélioration », nous entendons la disparition des douleurs et une mobilisation importante du segment ou de la jointure atteinte.)

« Ainsi, dit-il, s'il est des cas, comme les arthropathies tabétiques, où nous n'avons eu que des échecs, il n'est pas une seule forme clinique où nous n'ayons eu que des succès.

Est-ce en raison de l'évolution trop avancée des lésions ? Est-ce plutôt par une erreur d'interprétation de notre part, dans l'ignorance trop grande où nous sommes de la classification des rhumatismes ? Nous ne pouvons évidemment le préciser.

D'après Bénichou, le rhodanate convient : 1° Aux séquelles de pseudo-rhumatismes infectieux ; 2° aux polyarthrites déformantes chroniques ; 3° aux rhumatismes diathésiques.

Dans l'ensemble, mais dans l'ensemble seulement, nos essais confirment ces données. Dans l'intéressante observation, toute récente de Loutchitch, recueillie à l'Asile de Bron, le rhodanate a sérieusement amélioré les troubles trophiques ; nous avons observé deux faits semblables dans deux cas de polyarthrite déformante chronique.

En conclusion, nous n'avons pu, en l'état actuel de nos investigations cliniques, que préciser très grossièrement la place du rhodanate dans le traitement des rhumatismes chroniques. Nous devons cependant nous efforcer de poursuivre ces recherches, car, malgré les échecs indiscutables, le rhodanate nous paraît occuper une place très honorable dans le traitement si décevant des rhumatismes chroniques. »

Comme le désirait Maire-Amero, ces recherches ont été reprises, puis continuées.

Ferrand, Le Floch, Bellière lui consacrèrent une série de travaux cliniques, avertis dans les revues récentes d'Harvier et P. N. Deschamps, de M. P. Weil et de Langlois.

Chazal enfin, dans une étude parue dans la *Gazette Médicale de France* (15 février 1935) estime que l'amélioration produite découle d'un triple effet : décongestif, analgésique, trophique.

« Aussi, dit-il, cette activité du rhodanate, qui s'est souvent montrée supérieure à celle des préparations iodées, tient, à n'en pas douter, à ce qu'à ses propriétés vaso-dilatatrices et sclérolytiques vient s'ajouter l'action du soufre qu'il renferme. Depuis longtemps déjà est connue l'efficacité de la médication soufrée dans le rhumatisme chronique. Rappelons seulement ici les récents travaux de Loeper et ses élèves, qui ont mis en lumière les trois points précis suivants :

1° Il existe chez les rhumatisants un *trouble du métabolisme du soufre*, consistant surtout en une insuffisance du glutathion, ce « soufre vital » qui semble jouer un rôle important dans la chimie tissulaire ;

2° Les tissus des rhumatisants ont une appétence particulière pour le soufre introduit par voie buccale ;

3° Le soufre agit comme *modificateur de la nutrition* plus que comme spécifique de telle ou telle catégorie de rhumatismes.

Nous savons, par ailleurs, que la médication soufrée est contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle ou de défaillance cardiaque. Ces contre-indications — et ceci vaut la peine d'être noté et retenu — ne jouent pas pour le rhodanate de potassium, par suite de ses propriétés d'hypotenseur et de tonique du myocarde. »

Lorsque l'on envisage d'une façon globale les différents résultats obtenus avec le rhodanate de potassium, ceux que l'on obtient avec les nombreux traitements préconisés au cours de ces dernières années, on comprend la raison des échecs fréquents qui grèvent les statistiques les plus brillantes.

Aussi, croyons-nous utile de résumer en quelques lignes les données récentes sur cette question si complexe du rhumatisme chronique généralisé. Peut-être pourrons-nous en tirer, grâce à une connaissance plus profonde des facteurs étiologiques, les indications précises qui donneront au rhodanate de potassium toute sa valeur ?

La conférence scientifique internationale d'Aix-les-Bains (1934) a eu le mérite de préciser tout d'abord certaines limites du cadre assez vague de cette affection protéiforme : les auteurs français s'accordent pour séparer complètement le rhumatisme chronique progressif de la maladie de Bouillaud ; de même on doit le distinguer, parfois plus difficilement, des arthrites infectieuses chroniques, de la goutte, des ostéo-arthrites dégénératives telles que la *morbus coxae senilis* (Bezançon et M. P. Weil).

A cette même conférence, le professeur Rathery et Lacapère réservèrent une mention spéciale au rhodanate de potassium dans la chimiothérapie du rhumatisme.

La description même du *rhumatisme chronique progressif* a été reprise récemment sur le terrain clinique par Abrami et Parlier. Remettant en honneur la classification originale de Charcot, les auteurs opposent deux grandes modalités de cette affection d'apparence si diverse.

Cette distinction est capitale pour la rhodanothérapie comme d'ailleurs pour toutes les autres médications en général.

La première modalité est la *polyarthrite chronique progressive déformante d'allure infectieuse* ; débutant souvent chez le sujet jeune, elle se caractérise localement par la prépondérance des manifestations fluxionnaires synoviales, au point de vue général par un léger état fébrile, une discrète splénomégalie, des micro-adénopathies, par l'existence de modifications biologiques : anémie et leucocytose sanguine, accélération de la sédimenta-

tion, chiffre élevé de la réaction de Verne-résorcine. L'évolution se fait par poussées suivies de sédations spontanées, et ce n'est qu'à la longue que se constitueront les désordres ostéo-articulaires définitifs qui caractérisent classiquement cette maladie. Nous verrons plus loin ce qu'on peut espérer de la rhodanothérapie.

A cette forme caractérisée par l'association de signes locaux et d'un syndrome général d'infection chronique s'oppose la *polyarthrite progressive d'allure diathésique*, ce qu'on appelle habituellement la *maladie de Charcot*. Elle se voit avant tout chez la femme et débute à l'époque de la ménopause ; d'emblée prédominent les troubles trophiques portant sur l'ensemble des tissus, après une phase d'arthrite, arrive la période des déformations, dont la caractéristique fondamentale est l'extension progressivement ascendante et symétrique.

On ne voit aucune note infectieuse dans cette évolution, mais un rôle évident des troubles du métabolisme et des perturbations *endocrino-végétatives*.

L'étiologie du rhumatisme chronique progressif a fait l'objet de nombreuses études. Il semble que cette affection soit un syndrome relevant de causes diverses, un mode de réaction plus qu'une maladie univoque.

L'analyse faite par Coste et Forestier des facteurs étiologiques infectieux montre qu'il est le plus souvent impossible d'incriminer avec certitude un agent microbien déterminé : les infections focales, le streptocoque semblent jouer un rôle moins important que ne l'ont voulu les Américains ; l'étiologie tuberculeuse est un problème souvent posé par la clinique. Il est possible que les agents les plus banaux puissent provoquer le rhumatisme chronique progressif en terrain sensibilisé « hyperergique » suivant l'expression actuelle. Le rôle du terrain apparaît encore plus profondément dans la maladie de Charcot proprement dite, les troubles humoraux, les facteurs vasculo-nerveux et sympathiques ont été longuement étudiés.

Le point vraiment intéressant pour notre étude est que toute cette analyse étiologique et pathogénique comporte des conséquences capitales dans les domaines du pronostic et de la thérapeutique.

A ce double point de vue, il faut opposer le rhumatisme chronique progressif infectieux, longtemps spontanément résolutif et très accessible au traitement, à la maladie de Charcot, d'évo-

lution inexorable et à peu près rebelle aux diverses thérapeutiques. C'est dire l'importance du traitement qui doit être, comme l'écrivent Weissenbach et Françon, « précoce, intensif, mixte, continu et prolongé jusqu'à la guérison ».

Si nous reprenons les statistiques publiées sur l'action du rhodanate, nous y apercevons clairement ce que pouvaient faire prévoir les données précédentes.

Pour Bénichou par exemple, les deux groupes qui ont le mieux réagi sont les séquelles de rhumatisme gonococcique (75 % d'amélioration), les polyarthrites déformantes chroniques ; par contre, dans les rhumatismes diathésiques, l'effet est incomparablement moins net et porte davantage sur le relâchement ligamentaire que sur la douleur. La statistique de Maire-Amero nous donne à peu près les mêmes résultats, et le départ se fait facilement entre ce que le rhodanate pouvait guérir et ce contre quoi il était impuissant.

Avec une sincérité teintée de regrets, il avoue que son essai thérapeutique n'a pas été entièrement récompensé. C'est le contraire qui nous eût étonné, puisque l'absolu n'existe pas en biologie.

Nous avons déjà dit ce qu'il fallait penser de l'observation de Loutchitch. C'est un beau succès thérapeutique qui vient à l'encontre de ce que nous venons de dire de la maladie de Charcot. Une généralisation hâtive est toujours funeste à quelque méthode médicale que ce soit. Traiter de façon habituelle la maladie de Charcot par le rhodanate serait se vouer d'avance à une grosse majorité d'échecs.

C'est pourquoi, instruit par ces expériences, nous n'avons appliqué la rhodanothérapie qu'à des cas qu'elle pouvait logiquement améliorer. Notre prudence fut largement récompensée, et dans les cas ainsi traités, dont on lira plus loin les observations, les améliorations furent très nettes.

Ceux que nous avons jugés devoir être réfractaires au rhodanate, ont été livrés à d'autres médications habituelles, les échecs ont été complets comme nous nous y attendions, mais avec en plus, quelques phénomènes d'intolérance (iodisme, érythème et albuminuries auriques, etc.) que le rhodanate ne nous a jamais donnés.

Dans certains cas nous avons, suivant le conseil de Rathery et Lacapère, associé au rhodanate l'acide phosphorique à doses rela-

tivement élevées, à raison d'une cuillerée à soupe au début des trois repas, trois jours par semaine, de la préparation suivante :

Acide phosphorique officinal	15 gr.
Lactate de chaux	5 gr.
Sirop de limons	60 gr.
Teinture de Badiane	1 gr. 50
Eau distillée q.s.p.	150 cm. c.

Nous n'avons d'ailleurs employé cette formule que dans les cas strictement limités où la thérapeutique acidifiante semblait nécessaire par le taux du pH urinaire.

Dans un autre cas, nous n'avons pas voulu, en face d'une origine endocrinienne nette, nous passer de l'opothérapie ovarienne, mais le traitement de base est toujours resté le rhodanate de potassium. Notre impression (car en matière de rhumatisme chronique le mot certitude pourrait faire sourire) est très nette, le rhodanate nous a donné d'aussi bons, sinon de meilleurs résultats que les agents modificateurs classiques, iode, iodures et soufre, et nous n'avons jamais eu aucun ennui au cours de cures très prolongées : trois semaines par mois, séparées par des intervalles d'une semaine, à la dose quotidienne de 0 gr. 60 donnée en trois fois avant les repas.

LES SCLEROSES

En terminant les considérations relatives au traitement de l'hypertension par le rhodanate, nous disions que nous n'avons pas été surpris de constater à la longue « cette action remarquable des cures prolongées de rhodanate sur la sclérose vasculaire » (Clapier). Nous n'avions voulu y voir qu'une analogie thérapeutique de plus entre l'action élective et classique des iodures alcalins sur les parois artérielles et celle du rhodanate : l'un et l'autre en effet sont des antiscérosants.

C'est sur cette question des scléroses que s'étaient justement porté les premiers travaux de Pauli, de Franz, de Cavazzani.

En somme, tout ce que nous venons de dire de l'action du rhodanate dans l'hypertension, l'artériosclérose, le rhumatisme, n'est qu'un cas particulier du problème des scléroses organiques et des scléroses viscérales.

Nous ne reviendrons pas sur les *scléroses vasculaires*, tous les auteurs (Fineberg, Westphal, Gager, Smith, Bénichou, Hazard) reconnaissent en lui un hypotenseur vrai, progressif, agissant sur la sclérose des vaisseaux périphériques.

L'effet analgésique, décongestif, trophique du rhodanate a été aussi étudié pour le rhumatisme.

Les *scléroses pulmonaires* constituent la troisième grande indication clinique du rhodanate.

Les scléroses pulmonaires, entre autres l'emphysème, les séquelles respiratoires des gazés, certaines formes de dilatation des bronches, les manifestations torpides de la tuberculose relèvent de la rhodanothérapie.

Une activation de la circulation pulmonaire et, par suite, de l'hématose, une amélioration rapide des phénomènes dyspnéiques sont les premiers effets de la médication par le rhodanate.

L'action antiscérosante du médicament est plus lente, mais non moins manifeste. Il se produit, selon l'expression de Chazal, une « désasphyxie » du malade.

La tonicité du myocarde en bénéficie.

Les *manifestations scléro-gommeuses de la syphilis tertiaire* réagissent bien à l'action sclérolytique du rhodanate ; de même celles résultant d'une intoxication chronique, comme le *satur-nisme*, où le rhodanate agit plus efficacement que l'iode et le soufre séparés.

Le terme de *polyscléroses* qui est entré depuis peu dans le vocabulaire médical, répond à une entité clinique réelle et fréquente, quelle que soit l'origine infectieuse ou toxique de ces scléroses disséminées, que Ferrand a réparties en quatre groupes qui se définissent d'eux-mêmes, et sur lesquels nous n'insisterons pas en ce qui concerne le point de vue clinique :

- 1° *Polyscléroses arthro-musculaires.*
- 2° *Polyscléroses réno-cardio-vasculaires.*
- 3° *Polyscléroses médiastino-pleuro-pulmonaires.*
- 4° *Polyscléroses glandulaires.*

Mais, nous plaçant sur le terrain thérapeutique, nous affirmerons la remarquable efficacité du rhodanate de potassium dans ces manifestations, diverses par leurs localisations, mais d'essence analogue, du processus scléreux. Cet agent thérapeutique peut être considéré comme un véritable spécifique de la « *sclérose-maladie* ».

Le mécanisme initial de cette action nous échappe pour l'instant. Peut-être nous apparaîtra-t-il prochainement à la lueur des récentes recherches de Simonnet et Tanret, dont nous avons déjà parlé, de celles de Léon Binet et Verne sur l'athérome expérimental. Clapier a fait des recherches pour voir s'il obtiendrait avec le rhodanate de potassium le même résultat sur les lésions de sclérose artérielle et viscérale, réalisées chez l'animal au moyen de l'ergostérol irradié et entravées plus ou moins par l'administration simultanée de certains sels alcalins.

INDICATIONS DIVERSES

Nous réunissons ici quelques indications récemment préconisées et sur lesquelles nous ne possédons aucune expérience personnelle.

1. Toxicomanies

Des auteurs américains, Bancroft, Rutzler, Paterson, viennent de prôner l'emploi du rhodanate dans les toxicomanies (*morphinomanie*, en particulier) ainsi que dans les intoxications par les narcotiques, dans l'*alcoolisme* et dans certaines *psychoses*. Parmi ces dernières, les psychoses avec épilepsie sont une contre-indication, la médication semblant augmenter légèrement la fréquence des crises. Pauli avait déjà signalé l'effet sédatif du rhodanate.

Ces travaux américains ont, nous semble-t-il, un très grand intérêt, et doivent inciter les thérapeutes français à étudier ces nouvelles indications du rhodanate de potassium.

2. Alcoolisme chronique.

C'est tout à fait par hasard sans doute que Madame le Docteur Menneret a retrouvé cette indication de l'*alcoolisme* ci-dessus mentionnée.

Donnant du rhodanate à des alcooliques, elle a vu, dans 3 cas sur 4, apparaître un dégoût pour l'alcool que les antécédents des malades n'auraient pas laissé prévoir.

Voici les observations résumées que Madame le Docteur Menneret a bien voulu nous communiquer et dont nous la remercions très vivement.

1^{re} OBSERVATION. — Il s'agit d'un gardien de la paix, originaire du Nord ; il faut sans doute voir, dans cette origine, l'amour immodéré de la bière, dont il fait une consommation journalière excessive.

Son aspect est floride, il déborde de santé. T.A. 20.12. Il prend successivement trois flacons de rhodanate. Sa tension baisse rapidement à 18.10., mais en même temps il ne peut plus supporter le goût de la bière, qui maintenant lui répugne. Il continue à se bien porter.

2° OBSERVATION. — C'est celle d'une dame âgée hypertendue, mais qui présente un éthylisme certain et d'ailleurs assez facilement avoué.

On lui prescrit du rhodanate. Le résultat est le même que précédemment, la malade prend une aversion complète de tout ce qui a goût d'alcool.

Le rhodanate est supprimé : le goût de l'alcool réapparaît.

3° OBSERVATION. — Le malade est un vieux normand, gros buveur de calvados à la bolée, pratique qu'il renouvelle plusieurs fois par jour et depuis déjà bien des années.

T.A. 22.12. Traitement au rhodanate.

T.A. 20.10.

Dégoût complet de toute boisson contenant de l'alcool. Il en est le premier étonné.

Il nous a paru intéressant de rappeler rapidement ici ces quelques observations au moins à titre de curiosité.

3. Oreillons.

Tout récemment on a proposé le rhodanate de potassium dans le traitement des *oreillons*.

Nous avons vu que le rhodanate de potassium augmente la sécrétion parotidienne et s'élimine électivement par la salive sans entraîner la moindre irritation, ni provoquer la moindre stomatite.

On sait d'autre part que ce corps a un certain pouvoir antiseptique : Bachem l'utilise comme antiseptique en lavage dans les suppurations de l'oreille moyenne.

Ces deux constatations devaient attirer l'attention et faire songer à étudier l'emploi du rhodanate dans certaines affections des glandes salivaires et spécialement des parotides.

L'essai a été fait dans les oreillons et ce sont les premiers résultats que Fabre a rapportés dans le *Concours Médical*.

« La thérapeutique actuelle des oreillons est assez peu active et son efficacité est douteuse. Chez l'enfant la bénignité habituelle de la maladie justifie peut-être l'abstention de tout traitement énergique ; mais la gravité possible chez l'adolescent et chez l'adulte ne permet pas une telle passivité. Qui ne connaît la fréquence des localisations orchitiques au cours des épidémies de caserne ?

Or le rhodanate de potassium semble devoir constituer l'arme efficace qui jusqu'alors nous manquait. »

« Nous le donnons à l'enfant, à raison d'une goutte par année d'âge, trois fois par jour, et à l'adulte à raison de dix à vingt gouttes dans un peu d'eau sucrée avant les trois repas. »

« Chez l'enfant, nous avons noté une diminution de la tuméfaction parotidienne des oreillons, d'où une diminution de la gêne à la déglutition. La maladie est écourtée, et, du fait de la facilité plus grande de l'alimentation, la convalescence est également plus brève. »

« Chez l'adulte jeune, les mêmes phénomènes ont été constatés et de plus, dans les quelques cas que nous avons traités ainsi, aucune localisation orchitique ne s'est produite, ni aucune complication d'autre sorte. »

4. Dysenteries.

C'est encore un auteur américain, Massey, qui publie dans le *Journal of Arkansas med. soc.* en mai 1935, un rapport sur le traitement et la prophylaxie de la *dysenterie bacillaire* (type Shiga) par le rhodanate, que nous résumons :

Sur une série de 15 cas observés au cours d'une épidémie, 9 reçurent du rhodanate immédiatement. La prophylaxie et le traitement habituel furent appliqués à tous.

Chez ces 9 malades, les selles diminuèrent en 24 à 72 heures et les cultures devinrent négatives. Un seul des neuf malades traités par le rhodanate mourut. Sur les six patients qui n'avaient pu recevoir de rhodanate, à cause de la difficulté de se procurer le médicament, cinq moururent.

Le rhodanate fut également administré, à titre de mesure prophylactique, dans toutes les familles où les cultures s'étaient révélées positives. Aucun nouveau cas ne se déclara dans ces familles.

La dose quotidienne n'a jamais excédé un gramme. Aucune toxicité du médicament ne s'est manifestée.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

M. R..., 52 ans. Maître d'hôtel.

On ne relève dans son histoire aucun antécédent notable, sauf cependant la mort de sa mère à l'âge de 56 ans, par hémorragie cérébrale.

Il perd sa femme il y a 3 mois, et, subitement, un après-midi, il éprouve une sensation de constriction de toute la tête avec, en même temps, de la contraction des doigts. Depuis il a une céphalée tenace qui ne fait qu'augmenter. Un médecin consulté en ville lui prescrit du nitrite de soude pendant deux mois sans aucune amélioration.

Le malade, en chômage, se présente à la consultation. Il se plaint actuellement de vertiges fréquents, de céphalée permanente en casque avec exacerbation nocturne. Il est réveillé subitement la nuit par des palpitations violentes. En outre, il présente des crampes aux mollets, de la raideur des doigts (qui, à l'époque où il travaillait encore, le gênaient considérablement pour son service).

Il se plaint enfin de bourdonnements d'oreille avec sensation continue de bruits musicaux et de surdité de l'oreille gauche (un examen otologique révèle de la sclérose de cette oreille).

A l'examen du cœur, rien à signaler.

T.A. 24.15. Pas d'albuminurie.

B.W. négatif à deux reprises. *Hetch* négatif.

25 *Janvier*. Nous entreprenons le traitement. En raison des importants troubles subjectifs, nous associons d'emblée rhodanate (0 gr. 60 en trois fois, avant les repas) et hydrate de chloral (1 gr. en potion). Nous prescrivons le régime habituel.

10 *Février*. Le malade est amélioré, mais les éblouissements, les palpitations nocturnes, la céphalée persistent.

T.A. 21.12. Nous le laissons au rhodanate seulement.

26 *Février*. L'amélioration s'est maintenue. Il semble que la céphalée et surtout la constriction de la tête aient diminué. Seuls, les bourdonnements persistent. La diurèse est normale.

T.A. 20.12.

Nous mettons alors le malade aux cures alternées de 3 semaines de rhodanate et de chloral.

22 *Mars*. L'amélioration de la céphalée est complète, le malade se sent tout à fait bien. Il a repris courage. L'effet sur la sclérose auri-

culaire commence à se faire sentir et les bourdonnements d'oreille diminuent.

T.A. 19.11.

11 *Mai*. Il vient nous voir avant de partir faire une saison à Deauville. Il a retrouvé du travail et se sent tout à fait capable d'en supporter la fatigue.

Il continue le traitement avec, avoue-t-il, quelques petites négligences.

T.A. 19.11.

OBSERVATION II

Mme H..., 50 ans, buraliste.

Aucun antécédent héréditaire ni personnel notable.

La malade est mal réglée depuis 3 mois et est certainement au début d'une ménopause qui s'accompagne d'un riche syndrome.

Depuis quelques mois, palpitations fréquentes et pénibles.

Dyspnée d'effort et crise d'étouffement à la suite d'une émotion ou sans cause apparente. Céphalée violente, le matin au réveil et au milieu de l'après-midi. Sensation de pesanteur de la région précordiale. Bouffées de chaleur.

À l'examen du cœur, rien à signaler.

T.A. 21.13. Urines normales. B.W. négatif.

15 *Décembre*. Nous prescrivons acétylcholine et rhodanate associés 10 jours par mois à l'opothérapie ovarienne totale. Régime.

6 *Janvier*. Avoue n'avoir pas suivi son traitement très exactement. Cependant les palpitations ont un peu diminué, de même que la céphalée.

T.A. 18.11.

8 *Février*. Revient après un mois. Se dit très améliorée. Ni céphalée, ni pesanteur, ni dyspnée.

Nous passons alors aux cures alternées de trois semaines.

T.A. 15.10.

5 *Avril*. L'amélioration s'est maintenue. Aucun trouble fâcheux sauf un peu d'acné léger et fugace.

T.A. 15.9.

OBSERVATION III

Madame V..., 60 ans, cartonnrière.

N'a jamais eu de maladies graves. Par contre, souffre de dyspepsie depuis de longues années.

Ménopause à 57 ans.

Peu de temps après apparaissent des palpitations que la malade rattache à « une grande peur ». Elle a de la dyspnée, une sensation d'étouffement lorsqu'elle monte les escaliers, des points douloureux

fugaces précordiaux, enfin, du brouillard devant les yeux et des bourdonnements d'oreille.

Elle a toujours eu un sommeil très léger, mais elle en est arrivée peu à peu à une insomnie presque absolue. Tous ces différents malaises l'ont obligée, par leur accroissement continu, à arrêter son travail.

Il y a un an, elle fut traitée par l'extrait de gui, l'amélioration fut très transitoire.

A l'examen du cœur, pas de lésions.

T.A. 25.12. Pas d'albuminurie, mais de la pollakiurie.

25 *Octobre*. Nous la mettons au rhododate (0 gr. 60 par jour). Régime habituel et 10 jours par mois 1 gr. de théobromine.

10 *Novembre*. Un mieux notable est apparu. L'essoufflement a diminué. La malade dort un peu mieux. D'autre part, les troubles dyspeptiques n'ont pas augmenté et les médicaments semblent bien tolérés.

T.A. 21.11.

Nous entreprenons aussitôt les cures alternées de rhodanate et de benzoate de benzyle.

15 *Décembre*. L'amélioration se poursuit. La malade dort bien. Palpitations, bourdonnements d'oreille, brouillard diminuent aussi peu à peu. La dyspnée d'effort subsiste cependant.

T.A. 21.11.

22 *Janvier*. La malade se trouve maintenant tout à fait bien. Ses enfants l'ont prise chez eux, elle s'occupe du ménage et reprend peu à peu une certaine activité. Sa dyspnée d'effort a disparu. T.A. 20.11.

Nous quittons à ce moment la consultation et perdons de vue la malade.

OBSERVATION IV

M. D..., 73 ans, ancien voyageur de commerce.

C'est un hypertendu de longue date.

« Il a passé, dit-il, un tiers de sa vie à s'occuper de sa tension, à la soigner, à la promener de cabinet médical en cabinet médical ». De ces nombreuses consultations, il lui reste une teinture médicale dont il use avec une évidente satisfaction.

Les chiffres les plus élevés qui ont été notés au Pachon étaient de 29-15 (?), assure-t-il, il y a une dizaine d'années.

Il a présenté des troubles variés, céphalée, palpitations, vertiges, et une aphasie transitoire avec monoplégie brachiale au moment même où cependant il faisait une cure prolongée d'iode. N'a jamais eu de dyspnée d'effort importante. A pris tous les médicaments réputés hypotenseurs au moment de leur parution avec des bénéfices divers. Vient consulter une fois de plus, réclamant du nouveau.

A l'examen du cœur, rien à signaler, cœur régulier à 90. 2° bruit à la base léger clangor.

T.A. 23.12 au bras, 23.11 à la jambe gauche.

A l'écran, volume du cœur normal.

Urée 0,45. Constante d'Ambard 0,12.

B.W. négatif. Ni sucre, ni albumine.

Répondant à son désir, nous lui prescrivons du rhodanate de potassium (0 gr. 60 en trois fois par jour avant les repas).

20 *Avril*. Il revient un mois après. A soigneusement lu le prospectus entourant la spécialité, et commente les effets ressentis. De façon générale, se sent mieux, plus alerte. L'état général est assez bon. Céphalée.

T.A. 21.11. Se déclare enchanté.

15 *Mai*. A fait une cure de trois semaines, est à la fin de la semaine de repos. Se sent tout à fait bien. Troubles subjectifs nettement diminués.

3 *Octobre*. Est allé se mettre « au vert » chez son frère en Normandie. Revient très alerte pour ses 73 ans. Ne présente aucun stigmate de sénilité. Continue le rhodanate par cure de 15 jours à 3 semaines par mois. Nous le perdons ensuite de vue.

OBSERVATION V

Mme G. Eugénie, 43 ans, institutrice.

Vient à la consultation avec le diagnostic de rhumatisme chronique déformant.

Son début date de 6 ans. Les déformations sont apparues dans le même temps, précédées de légers phénomènes arthalgiques qui n'avaient guère retenu l'attention de la malade.

Pas de crise aiguë initiale. Cet état s'est constitué progressivement.

Les antécédents héréditaires sont sans intérêt. Pour elle-même, on retient l'apparition d'un abcès périnéal 2 ans avant le début de l'affection. Jamais de pertes anormales.

A l'examen, les déformations sont marquées au niveau des mains, des pieds. Les doigts, surtout à la main gauche, sont nettement déjetés comme en coup de vent.

La mobilisation est peu douloureuse, s'accompagnant de craquements perçus aussi aux épaules, aux hanches, aux coudes, aux genoux.

La colonne vertébrale, souple dans la région lombaire, montre une cyphose dorsale supérieure. La colonne cervicale est douloureuse, mais non soudée, elle laisse percevoir des craquements à la mobilisation latérale. Tous les autres appareils sont normaux.

Dans le doute sur l'étiologie, on pratique une gono-réaction, la réponse est + 10 unités. L'abcès ci-dessus mentionné était donc une bartholinite.

En raison de l'étiologie gonococcique, on commence une série de piqûres de gonacrine; au bout de quelques jours, des phénomènes érythémateux obligent la cessation du traitement. Les douleurs, un instant légèrement calmées, reprennent leur intensité. Nous essayons le rhodanate de potassium à la dose classique de 0 gr. 60 par jour.

En 15 jours, l'amélioration est nette.

La malade revient encore une autre fois un mois après. Les différents phénomènes douloureux ont presque disparu, les craquements n'existent plus, la mobilisation est facile.

La malade ne se représente plus à la consultation.

OBSERVATION VI

Madame A..., 47 ans, peintre en miniature.

Aucun antécédent pathologique. Mariée, a eu 2 enfants, dont l'un est mort de bronchopneumonie de la rougeole.

Toujours bien réglée normalement depuis l'âge de 15 ans. La ménopause est survenue à 40 ans sans troubles.

La maladie a débuté après un léger état infectieux, il y a 9 ans, par des douleurs et du gonflement des genoux ; elles ont été intolérables au début, puis est survenue de la raideur.

Les articulations tibio-tarsiennes ont été prises, puis, il y a un an, apparurent de la raideur et des déformations des doigts et de la main.

Actuellement : douleurs intenses des genoux et des pieds provoquant l'insomnie.

L'état général est déficient, l'appétit nul.

A l'examen, on note une déformation des deux mains, surtout à droite « en coup de vent ». Les phalanges sont en hyperextension, il y a une raideur de presque toutes les articulations.

Les genoux sont globuleux, arrondis, contrastant avec l'atrophie musculaire. Ils sont immobilisés en 1/2 flexion. Les mouvements sont douloureux et s'accompagnent de quelques craquements.

Les pieds ont les orteils déformés et déjetés.

L'examen viscéral est négatif.

Pas de sucre ni d'albumine dans les urines.

En résumé, atteinte des articulations des deux genoux et des doigts avec douleur vive et raideur jusqu'à l'ankylose. On entreprend aussitôt la cure rhodanique (0 gr. 60 par jour).

Pendant le premier mois, l'état reste à peu près le même, mais il semble cependant à la malade qu'elle souffre un peu moins.

16 *Décembre*. La malade continue à prendre le rhocya 3 semaines par mois. Les douleurs ont diminué, les genoux sont moins globuleux. Les déformations des mains sont les mêmes, mais les doigts font quelques légers mouvements.

20 *Février*. La malade se déplaçant très difficilement, n'a pu revenir plus tôt. Elle a suivi son traitement sans aucun incident.

Elle ne souffre plus beaucoup. Le gonflement des genoux a disparu presque complètement. Les doigts peuvent faire quelques mouvements, mais restent toujours déformés.

15 *Mai*. Trois mois après, les résultats se sont maintenus, la malade continue le rhodanate à raison de 0 gr. 50 par jour quinze jours par mois.

OBSERVATION VII

M. D..., 50 ans, employé des Postes.

En 1924, il a eu pendant quelques jours des douleurs lombaires, puis celles-ci ayant disparu, les chevilles des deux côtés se sont prises, ensuite, un mois plus tard, les deux genoux symétriquement à 8 jours d'intervalle.

A l'examen, léger œdème malléolaire gardant le godet. La flexion dorsale du pied sur la jambe est plus limitée à droite. Des deux côtés, il y a limitation de l'extension des orteils, le 2^e orteil est en crochet et ankylosé des deux côtés.

Aux genoux, les mouvements de flexion et d'extension conservent leur amplitude normale. A la palpation, petits craquements indolores que le malade ressent subjectivement des deux côtés lorsqu'il plie les genoux.

Pas d'hydarthrose. Hanches normales.

Aux mains, limitation des mouvements de flexion et surtout d'extension des poignets des deux côtés.

Aux doigts, les pouces ont une limitation de la flexion de la 2^e phalange sur le 1^{er} ; limitation nette de la flexion de la 3^e sur la 2^e.

La 1^{re} phalange est épaisse à l'extrémité proximale. A l'index droit, mouvements possibles et conservés, tuméfaction de l'articulation entre la 1^{re} et la 2^e phalange.

Aux coudes, légers craquements lors des mouvements.

Aux épaules, limitation légère des mouvements des deux côtés.

En somme, atteinte nette des 2 pieds ; du pouce et de l'index des 2 mains avec craquements articulaires diffus.

A la radiographie, crochets ostéophytiques avec décalcification aréolaire des os du tarse, surtout scaphoïde, cuboïde, cunéiformes.

L'examen général est normal. B.W. négatif.

Urines : ni sucre, ni albumine.

Traitement : On prescrit de la teinture d'iode XL gouttes par jour, en augmentant de 2 gouttes par jour. Un coryza iodique arrête la médication. On prescrit du rhodanate (0 gr. 60 par jour), la tolérance est parfaite.

Le malade revient tous les mois à la consultation.

Actuellement, au bout d'un an, il déclare que son état est excellent. L'examen, à ce moment, ne retrouve que quelques craquements articulaires diffus, les doigts et les orteils fonctionnent normalement.

OBSERVATION VIII

M. R..., gardien de garage, 65 ans.

Vient consulter pour une douleur qui siège dans le membre supérieur droit. On porte le diagnostic d'arthrite subaiguë, d'origine indéterminée, de l'épaule droite, sans ankylose, datant de six mois. A déjà été traité dans cet intervalle par les rayons X mais sans succès aucun.

On prescrit le rhodanate de potassium (0 gr. 60 par jour en trois fois, avant chaque repas) : il est très bien toléré.

Le malade revient tous les 15 jours. En deux mois, l'amélioration est parfaite et il se déclare absolument guéri.

OBSERVATION IX

Ostéo-arthrite gonococcique du poignet gauche.

M. V..., 35 ans, mécanicien.

Aucun antécédent notable, mais a eu, à deux reprises, une blennorrhagie (25 et 29 ans).

Actuellement, il se présente à nous avec une ankylose totale et nous signale l'évolution progressive de cette affection avec, de temps à autre, des poussées de « réchauffement » du processus rhumatismal.

La radiographie ci-jointe montre bien ces lésions typiques : décalcification intense des os du carpe, dont les interlignes sont flous, et qui tendent à se souder entre eux. La comparaison avec l'état osseux du poignet droit est caractéristique.

A ces lésions d'ankylose se joignent une atrophie musculaire importante et des œdèmes des tissus moux qui la masquent en partie : Le malade est dans l'incapacité absolue d'exercer son métier de mécanicien.

Le traitement rhodanique immédiatement entrepris (0 g. 70 par jour), et admirablement toléré par le malade, amène, au bout de deux mois, une amélioration fonctionnelle assez grande. L'ankylose diminue et, avec elle, l'atrophie semble régresser. Le malade est capable d'accomplir certains gestes qui lui étaient devenus impossibles : flexion et extension légères.

Après 4 mois de traitement (1 semaine de repos par mois), on a constaté une amélioration très nette. Des mouvements sont possibles et le malade réédue son poignet aux gestes professionnels.

Nous le perdons, à ce moment, de vue, car il a trouvé un travail assez facile en banlieue.

OBSERVATION X

Péri-arthrite scapulo-humérale droite. (maladie de Duplay)

M. F..., 63 ans, ménagère.

Pas d'antécédents rhumatismaux, ni autres notables.

Ménopause à 51 ans.

Vient parce qu'elle présente, depuis déjà un long temps, des sensations désagréables de craquements périarticulaires, des douleurs, surtout dans les mouvements de l'épaule droite ; elle éprouve de la difficulté pour se coiffer.

A l'examen, les craquements sont nettement perçus et il existe une ankylose sub-totale de l'épaule droite avec limitation énorme de l'abduction du bras malgré des mouvements de suppléance de l'omoplate.

Une radiographie, montrant une calcification de la bourse séreuse

sousdeltoïdienne, nous confirme dans le diagnostic de péri-arthrite scapulohumérale (ou maladie de Duplay) que nous avions cru pouvoir porter d'emblée.

Pendant un mois, les effets du rhodanate (0 g. 60 par jour) sont nuls ou à peu près. Nous ne nous décourageons pas, et, au bout de trois mois, nous pouvons constater une amélioration progressive et nette, d'une part de l'ankylose, d'autre part de la douleur ; les craquements diminuent peu à peu. La malade peut se coiffer et reprend une activité à peu près normale de son épaule droite, la suppléance de l'omoplate étant devenue largement suffisante pour masquer l'ankylose résiduelle.

OBSERVATION XI

Spondylose rhizomélisque.

M. H..., courtier en vins, 42 ans.

A présenté, pour la première fois il y a deux ans, une crise de rhumatisme assez aigüe. Il a des antécédents gonococciques nets (urétrite avec orchite à l'âge de 22 ans), et actuellement une gonoréaction pratiquée a été positive. A la suite de cette crise aigüe qui a duré deux semaines, est apparue une gêne progressive dans les mouvements de flexion et d'extension du rachis, qui, peu à peu, a abouti à une ankylose douloureuse de la colonne vertébrale.

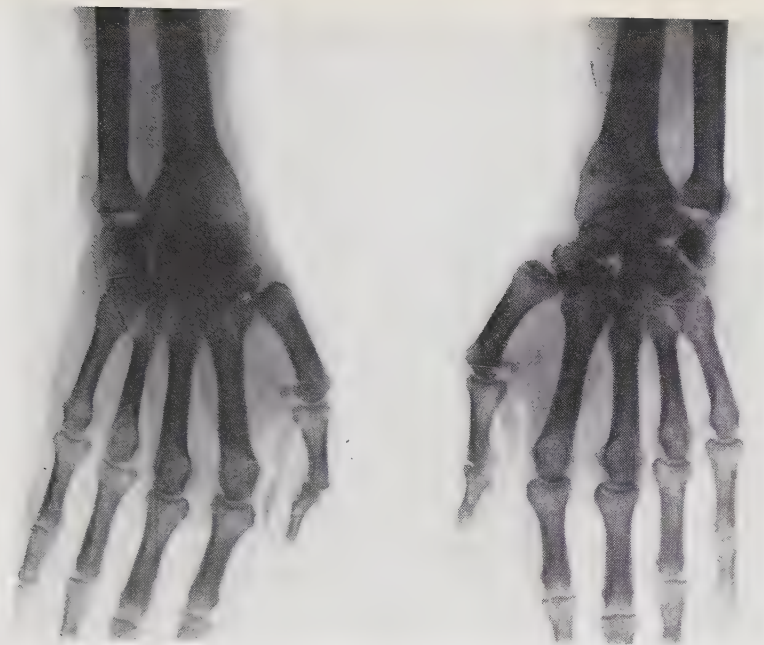
Depuis 6 mois, les douleurs vertébrales présentent une exacerbation nouvelle et s'accompagnent de douleurs dans les épaules et dans les hanches, en rapport avec l'extension rhizomélisque.

C'est dans cet état qu'il se présente à nous.

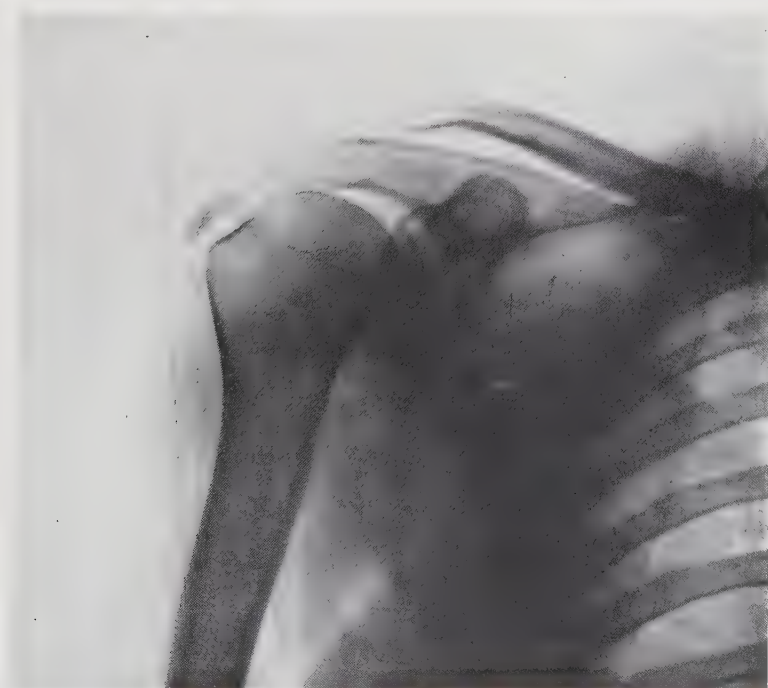
On pourra voir sur la radiographie reproduite ici l'ossification des ligaments intervertébraux jetant des ponts entre les vertèbres et donnant à la colonne lombaire l'aspect typique en « tige de bambou », en colonne torse.

Nous le mettons immédiatement au rhodanate, à la dose de 0 gr. 75 par jour.

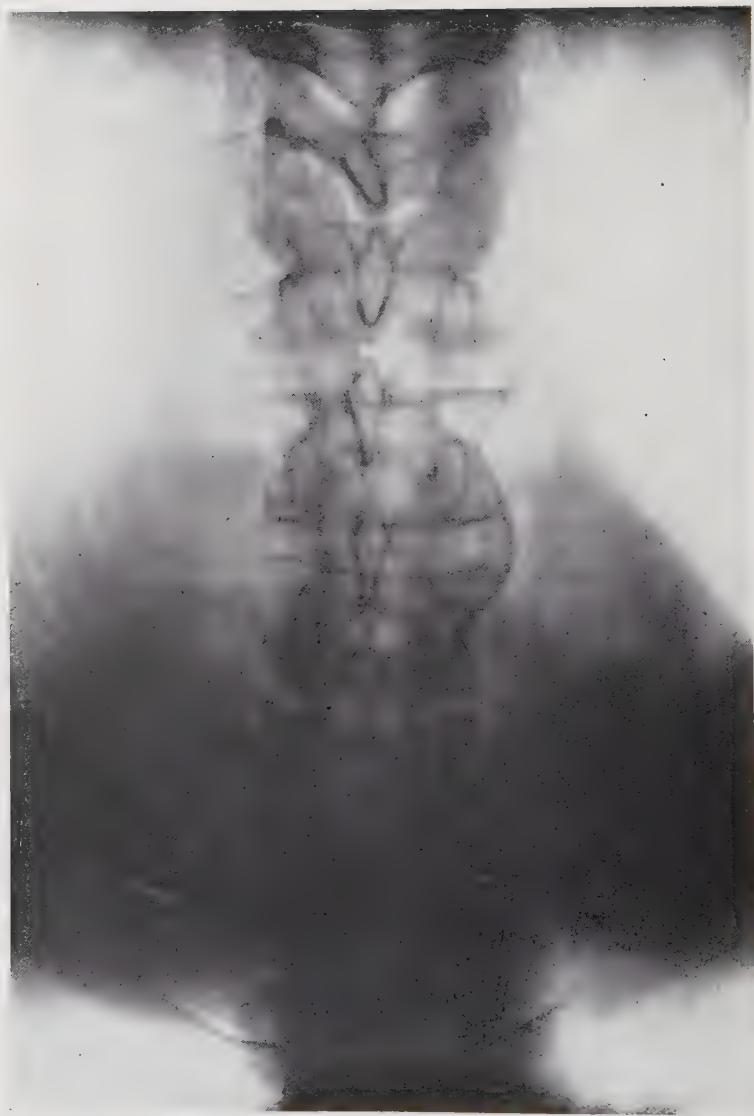
Dès la première quinzaine, le malade semble bien réagir au traitement. Au bout d'un mois, la douleur a notablement diminué; nous laissons reposer le malade une semaine et nous recommençons le traitement par cures de trois semaines alternées avec une semaine de repos. L'effet sur la douleur est réel, l'ankylose vertébrale diminue progressivement, et, au bout de six mois, le malade se déclare fonctionnellement guéri. Une radiographie pratiquée à ce moment montre qu'en effet l'amélioration a été beaucoup plus subjective qu'objective comme il est classique dans tels cas.



OBSERVATION IX
Ostéo-arthrite gonococcique du poignet gauche



OBSERVATION X
Péri-arthrite scapulo-humérale droite (maladie de Duplay).



OBSERVATION XI
Spondylose rhizomélisque.

CONCLUSIONS

1° Bien que n'ayant aucune parenté chimique avec les iodures et les composés iodés, le rhodanate de potassium présente avec ces corps une curieuse analogie de propriétés pharmacodynamiques.

Il n'en possède pas les inconvénients (iodisme, réactions congestives ou thyroïdiennes). Dans sa molécule, la double liaison fixée sur un seul côté de l'atome de soufre est une fonction chimique que l'on retrouve dans presque tous les médicaments du rhumatisme chronique.

A la condition d'être pur, il n'est pas toxique. Il est toujours parfaitement toléré.

2° Dans l'hypertension artérielle, le rhodanate se montre un hypotenseur puissant et son action se manifeste plus rapidement sur les chiffres manométriques que sur les phénomènes subjectifs. On aura donc intérêt à associer la médication rhodanique aux sédatifs nerveux ou aux spasmolytiques vasculaires, pendant le début de la cure.

3° Dans le rhumatisme chronique, on réservera le rhodanate aux cas relevant de la cure soufrée et iodée et surtout aux rhumatismes gonococciques, aux polyarthrites déformantes chroniques en général.

Les rhumatismes diathésiques, la maladie de Charcot, d'ailleurs généralement rebelles à toute médication, constituent une indication plus infidèle de la cure rhodanique.

4° Les scléroses viscérales, les polyscléroses, l'emphysème et les scléroses pulmonaires, en raison des propriétés lytiques du rhodanate sur les tissus fibreux, constituent d'excellentes indications.

5° D'autres indications récentes, entre autres la thérapeutique des oreillons par le rhodanate, méritent d'être retenues et étudiées.

Vu, le Doyen :
ROUSSY

Vu, le Président de Thèse :
LOEPER

Vu, et permis d'imprimer :
Le Recteur
de l'Académie de Paris
CHARLETY

BIBLIOGRAPHIE

- ASCHOFF. — L'artériosclérose. Un problème de nutrition. (Los progresos de la clinica. t. XXXIX, n° 5, mai 1931, p. 369.)
- AYMAN, DAVID. — (*Journal of the American Med. Association*, vol. 93, p. 1671, 23 nov. 1929.)
- BANCROFT et RUTZLER. — Berichte über die ges (*Physiol.* 1932, vol. 64, p. 389).
- Herbert BARKER. — (*Journal of the American Med. Association*, 19 janvier 1935.)
- BECHER, HAMANN et DOENECKE. — Sur l'existence d'acide rhodanique dans le sang à l'état normal et à l'état pathologique, en particulier dans l'insuffisance rénale, et sur le pouvoir destructif du sang vis-à-vis des composés rhodaniques. (*Münchener medizinische Wochenschrift* t. LXXXIX n° 1, janvier 1932, p. 1.)
- Lucien BELLIERE. — Etude critique sur l'emploi du rhodanate de potassium en thérapeutique (*Revue de Médecine*, N° 5, p. 365, mai 1933).
- BENICHOU. — Le rhodanate de potassium dans le traitement de l'hypertension (*Paris Médical*, p. 35, 4 juillet 1931).
- BENICHOU. — Traitement du rhumatisme chronique par le rhodanate de potassium (*Journal des Praticiens*, p. 630, 26 septembre 1931).
- BURKHOLDER. — Berichte über die ges (*Physiol.* 1933, vol. 71, p. 303).
- CHAZAL. — Le rhodanate de potassium (*Gazette Médicale de France*, p. 207, 15 février 1935).
- CLAPIER. — Le rhodanate de potassium, médicament de l'artériosclérose (*Paris-Médical*, p. 463, 28 mai 1932).
- FABRE. — Une nouvelle thérapeutique des oreillons (*Concours Médical*, N° 19, p. 1470, 12 mai 1935).
- FAHR Georges. — Hypertension Heart (*Am. J. M. Sc.*, vol. 175, p. 453, avril 1928).
- FERRAND. — Scléroses viscérales et rhodanothérapie (*Echos de la Médecine*, 1^{er} décembre 1931).
- FERRAND. — Les polyscléroses (*Echos de la Médecine*, 15 mars 1933).
- FINEBERG. — Le rhodonate de potassium dans le traitement des hypertendus (*Journal of the American Med. Association*, vol. XCIV, p. 1822, 7 juin 1930).
- GAGER, L. T. — Incidence and management of hypertension (*J. A. M. A.*, vol. XC, p. 82, 14 janvier 1928).

- W. GOLDRING et H. CHASIS. — (*Archives of International Medicine*, N° 2, février 1932.)
- HARVIER. — La thérapeutique en 1931 (*Paris Médical*, 5 décembre 1931).
- P. HARVIER et P. N. DESCHAMPS. — Les maladies du cœur et des vaisseaux en 1932 (*Paris-Médical*, p. 373, 7 mai 1932).
- R. HAZARD. — Les médicaments cardio-vasculaires (*Ed. du Centre de Doc. Universitaire*, p. 199).
- JACQUET. — Le rhodanate de potassium en thérapeutique (*Journal de Médecine de Paris*, 5 mai 1932).
- LANG et PATERSON. — Therapeutische Berichte (1933, N° 3, p. 93).
- P. LE FLOCH. — Considérations générales et pratiques sur les rhumatismes chroniques (*Monde Médical*, p. 803, 15 août 1932).
- LOCKEMANN et ULRICH. — Sur la signification de la teneur en rhodanate du suc gastrique. (*Deutsche medizinische Wochenschrift*, Leipzig, 15, Antonstrasse, t. LVI, n° 45, 7 novembre 1930, p. 1900.)
- LOEPER et BORY. — Le soufre en biologie et en thérapeutique (Doin, Ed., Paris 1932).
- R. C. LOGEFEIL. — Emploi du rhodanate de potassium dans le traitement de l'hypertension (*Minnesota Med.*, vol. 12, p. 151. Mars 1929).
- LOUTCHITCH. — Effets du rhodanate de potassium dans le rhumatisme chronique (*Concours Médical*, p. 2866, 2 octobre 1932).
- MAIRE-AMERO. — La place du rhodanate de potassium dans le traitement du rhumatisme chronique (Congrès International du Rhumatisme, Paris, 15 octobre 1932).
- MASSEY L. D. — Le rhodanate de sodium comme prophylaxie et dans le traitement de la dysenterie bacillaire (spécialement du type Shiga). (*J. of the Arkansas med. society*, vol. XXXI, n° 12, mai 1935, p. 216).
- NICHOLS J. B. — Les propriétés pharmacologiques et thérapeutiques des rhodanates (*A. M. J. M. Sc.*, n° 170, p. 735, novembre 1925).
- NORRIS J. W., BAZET H. C. et Mc MILLAN T. M. — Blood pressure, Its clinical applications (Philadelphie, Lea et Febiger 1927).
- PALMER R. S. and SPRAGUE H. R. — (*M. Clin. North America*, vol. 13, p. 215, juillet 1929).
- PALMER R. S., SILBER L. S. et WHITE P. D. — Emploi clinique du rhodanate de potassium dans l'hypertension: 59 cas (*New England M. J.*, vol. 201, p. 709, 10 octobre 1929).
- PASQUIE. — Etude du sulfocyanate de potassium dans la salive (Thèse, Toulouse 1929).
- PAULI W. — Ueber ionenwirkungen und ihre therapeutische verwendung (*München, med. Wchnschr*, vol. 1, p. 153, 1903).
- Michel ROSINER. — Les bases de la thérapeutique actuelle des rhumatismes chroniques (Thèse de Médecine, Paris 1932).
- SEGARD. — Consultaire (Ed. Maloine, 1935.)

- H. SIMONNET et G. TANRET. — Recherches expérimentales sur l'action de l'ergostérol irradié (*Presse Médicale*, n° 50, p. 932, 24 juin 1931).
- SMITH A. G. et RUDOLF R. D. — Emploi du rhodanate de sodium dans l'élévation de la pression sanguine (*Canad. M. A. J.*, vol. 19, p. 288, septembre 1928).
- VALETTE H. P. — Contribution à l'étude thérapeutique de l'hypertension artérielle (Thèse de Paris, 1933).
- VERGUEIRO DA CRUZ. — O rhodanato de potassio em therapeutica (*O Hospital*, N° 9, septembre 1935).
- Mathieu-Pierre WEIL. — Ce qu'on appelle le rhumatisme (*La Médecine*, décembre 1930).
- Mathieu-Pierre WEIL et Louis LANGLOIS. — Les maladies de la nutrition et le rhumatisme (*Monde Médical*, N° 825, p. 258, 1932).
- WEIS C. R. and RUEDEMANN Rudolph. — (*J. A. M. A.*, vol. 93, p. 988, septembre 1929).
- R. J. WEISSENBAACH et F. FRANÇON. — Causes et traitements des rhumatismes chroniques (Doin, édit. 1928).
- R. J. WEISSENBAACH et F. FRANÇON. — Indications et posologie des préparations iodées dans le traitement des rhumatismes chroniques. (*Concours Médical*, 9 juin 1929, p. 1829).
- WESTPHAL K. — Ueber die rhodantherapie des genuinen arteriellen hochdruckes (*München, Med. Wchnschr*, vol. 73, p. 1187, 16 juillet 1926).
-

